

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie, Thorax-, Gefäß- und
Transplantationschirurgie der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. Ernst Klar

**Die intensivierte neoadjuvante Radiochemotherapie
eines Rektumkarzinoms verschlechtert die Langzeitlebensqualität
und Kontinenzleistung nach Rektumresektion**



Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Kristina Bath
geboren am 24.03.1981 in Rostock

Rostock 2017

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: PD Dr. med. L. Schiffmann, Oberarzt und Leiter Bereich Koloproktologie, Universitätsmedizin Marburg,
2. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Hildebrand, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. M. E. Kreis, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral und Gefäßchirurgie Charité – Universitätsmedizin Berlin

Datum der Einreichung: 11.04.2017

Datum der Verteidigung: 24.10.2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis und Formelzeichen	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Allgemeiner Hintergrund	1
1.2 Kolorektales Karzinom	1
1.2.1 Tumorlokalisationen des kolorektalen Karzinoms.....	1
1.2.2 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms	2
1.2.3 Ätiologie des kolorektalen Karzinoms.....	3
1.2.4 Grading und Histopathologie des kolorektalen Karzinoms	6
1.3 Rektumkarzinom.....	12
1.3.1 Histologie des Rektums.....	12
1.3.2 Entstehung und Tumorklassifikation des Rektumkarzinoms.....	13
1.3.3 Lokalisation des Rektumkarzinoms	14
1.3.4 Metastasierungsweg des Rektumkarzinoms	15
1.3.5 Nervale Versorgung des Rektums	16
1.3.6 Klinik des Rektumkarzinoms	16
1.3.7 Diagnostik des Rektumkarzinoms.....	17
1.3.8 Therapie des Rektumkarzinoms	21
1.3.9 Nachsorge des Rektumkarzinoms	26
2 Fragestellung und Zielsetzung.....	29
3 Patienten und Methoden.....	30
3.1 Patientenkollektiv	30
3.2 Lebensqualität- und Inkontinenz Fragebögen (EORTC-QLQ-C30, Zusatzbogen QLQ-CR29)	31
3.3 Fehlende Antworten	34
3.4 Statistik.....	34

4	Ergebnisse der Analyse	35
4.1	Patientenkollektiv	35
4.2	Nachbeobachtungszeitraum	36
4.3	Lebensalter und Geschlechtsverteilung	37
4.4	Nebenerkrankungen	38
4.5	Tumorstadium	39
4.6	Tumorstadium und Infiltrationstiefe	40
4.7	Filialisierung	42
4.8	Operation.....	43
4.9	Anastomoseninsuffizienz und postoperative Komplikationen	44
4.10	Nachsorge/Befragung.....	45
4.10.1	Wexner Score	45
4.10.2	Ergebnisse der EORTC QLQ-C30 und QLQ-C29 Fragebögen	45
5	Diskussion.....	49
6	Zusammenfassung	57
7	Fazit und Ausblick	60
8	Literaturverzeichnis	62
9	Anhang.....	74
9.1	Fragebogen zur Erhebung des Wexner-Score	74
9.2	EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 Fragebögen	75
10	Thesen.....	83
11	Selbstständigkeitserklärung	85
	Danksagung.....	86
	Lebenslauf	87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Anatomie des Rektums. Quelle: [Hopf MK].....	13
Abbildung 2:	Einteilung des rektoskopisch beurteilbaren Rektums.....	15
Abbildung 3:	Nebenerkrankungen der Patienten.....	38
Abbildung 4:	Unterschied der Signifikanzen beider Patientengruppen ($p=0,002$).....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verteilung der Lokalisation des kolorektalen Karzinoms.....	2
Tabelle 2:	Übersicht über die epidemiologische Inzidenz an Darmkrebs in Deutschland.	2
Tabelle 3:	Histopathologisches Grading (G) der Adenokarzinome.....	6
Tabelle 4:	Klassifikation der Primär Tumorausbreitung des kolorektalen Karzinoms nach dem TNM-System der UICC.....	8
Tabelle 5:	Klassifikation der lymphogenen Metastasierung des kolorektalen Karzinoms nach dem TNM-System der UICC.....	9
Tabelle 6:	Klassifikation der Fernmetastasierung des kolorektalen Karzinoms nach dem TNM-System der UICC.....	10
Tabelle 7:	Stadieneinteilung der Rektumtumore nach UICC und Dukes im Vergleich.	11
Tabelle 8:	Tumorregression nach Dworak.....	12
Tabelle 9:	Klinisches Staging der Rektum Tumore nach Mason.	18
Tabelle 10:	Ausbreitungsdiagnostik vor Einleiten der Therapie.	18
Tabelle 11:	Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge bei kolorektalen Karzinomen UICC II oder III.	27
Tabelle 12:	Struktur des EORTC QLQ C-30 V.3	32
Tabelle 13:	Cleveland Clinic Incontinence Score nach Wexner.....	33
Tabelle 14:	Aufteilung des gesamten Patientengutes von 384 Patienten	35
Tabelle 15:	Aufteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten	36
Tabelle 16:	Nachbeobachtungszeitraum im Patientenkollektiv der Studie	37
Tabelle 17:	Lebensalter im Patientenkollektiv der Studie	37
Tabelle 18:	Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv	38
Tabelle 19:	Prozentuales Auftreten der häufigsten Nebenerkrankungen im Patientenkollektiv	39
Tabelle 20:	Perioperatives Risiko der Patienten (ASA-Klassifikation)	39
Tabelle 21:	Tumorlokalisation im Patientenkollektiv	40
Tabelle 22:	UICC Tumorstadium im Patientenkollektiv	40
Tabelle 23:	TNM Infiltrationstiefe im Patientenkollektiv der Studie.....	41
Tabelle 24:	TNM Lymphknotenmetastasierung im Patientenkollektiv der Studie	42

Tabelle 25:	Radikalität der OP im Patientenkollektiv der Studie	43
Tabelle 26:	Häufigkeit des Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz bei tiefer anteriorer Rektumresektion (TAR)	44
Tabelle 27:	Ergebnisse der Funktionsskalen des QLQ30 - Fragebogens	46
Tabelle 28:	Ergebnisse der Funktionsskalen des QLQ29 – Fragebogen	46
Tabelle 29:	Ergebnisse der Symptomskalen des QLQ30 - Fragebogens	47
Tabelle 30:	Ergebnisse der Symptomskalen des QLQ29 – Fragebogens	48

Abkürzungsverzeichnis und Formelzeichen

5-FU	5-Fluoracil
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
APR	abdominoperineale Rektumamputation
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologischer Onkologie
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistischer Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anaesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
Ca	Carzinoma (Karzinom)
CAO	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie
Ca 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9 (Tumormarker)
CEA	Carcinoembryonales Antigen (Tumormarker)
CME	complete mesorectal excision
CRM	circumferential resection margin (mesorektale Hüllfascie)
CS	Clinical Staging
CT	Computertomographie
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
EMR	endoskopische Mukosaresektion
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer FAPFamiliäre adenomatöse Polyposis
FISI	Fecal Incontinence Severity Index (Stuhlinkontinenz Score)
G	Grading
Gy	Gray
HNPCC	hereditary non-polyposis colorectal cancer (hereditäres nicht-Polyposis- assoziiertes kolorektales Karzinom)
LARS	Low Anterior Resection Syndrome (tiefes anteriores Resektionssyndrom)
LQ	Lebensqualität
LK	Lymphknoten

m ²	Quadratmeter
M	Metastasen
MSH6	mutS homolog 6 (Mismatsch-Repair-Protein, Defekte im hMSH6 sind mit dem atypischen hereditären nicht polypösem Kolonkarzinom assoziiert)
MLH1	MutL homolog 1 (Mismatsch-Repair-Protein, mutiert im hereditären nicht polypösen Kolonkarzinom (HNPCC))
MMR-Gen	Mismatsch-Repair-Gen
MSH2	MutS protein homolog 2 (Mismatsch-Repair-Protein, ist mit dem Lynch-Syndrom assoziiert)
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Nodes (Lymphknoten)
N.	Nervus
OP	Operation
OCUM-Studie	Optimierte Chirurgie und MRT-basierte multimodale Therapie des Rektumkarzinoms - Studie
PME	partial mesorectal excision
PMS2	postmeiotic segregaion 2 (Mismatch-Reparatur-Endonuklease, ist mit dem hereditären nicht polypösen kolorektalem Karzinom assoziiert)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RT	Radiotherapie
RCT	Radiochemotherapie
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences (Statistik- und Analyse-Software)
T	Tumor
TAR	tiefe anteriore Resektion
TEM	transanale endoskopische Mikrochirurgie
TME	total mesorectal excision
TNM	TNM Classification of Malignant Tumours
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Allgemeiner Hintergrund

Darmkrebs kann grundsätzlich in jedem Darmabschnitt entstehen: im Dünndarm, im Dickdarm oder im Analbereich. Ist von Darmkrebs die Rede, so spricht man im medizinischen Fachbereich in der Regel von kolorektalen Karzinomen. Dies können bösartige Wucherungen im Dickdarm (Kolonkarzinom), im Mastdarm (Rektumkarzinom) oder im After (Analkarzinom) sein. Tumore im Dünndarm oder im Analbereich kommen seltener vor als Tumoren im Kolon und Rektum, zudem werden sie in Bezug auf die Chirurgie und Radio-Chemotherapie (RCT) anders therapiert [Moldenhauer D et al. (2012)].

Kolon- und Rektumkarzinome haben viele Gemeinsamkeiten in Epidemiologie, Ätiologie und dem Grading, diese werden zunächst zusammen als kolorektales Karzinom abgehandelt. Jedoch unterscheiden sich die Rektumkarzinome durch ihre Lage im kleinen Becken und der engen Lagebeziehung zu Nachbarorganen/-strukturen in der Diagnostik, der präoperativen-, operativen- und der adjuvanten Therapie sowie der Nachsorge von Kolonkarzinomen. Auch zeigen sich im Vergleich zum Kolon einzelne histologische Unterschiede des rektalen Wandaufbaus.

1.2 Kolorektales Karzinom

1.2.1 Tumorlokalisationen des kolorektalen Karzinoms

Wie in Tabelle 1 zu sehen, treten mit ca. 66% fast zwei Drittel der Erkrankungen im Dickdarm (Kolon ascendens, Kolon transversum, Kolon descendens) auf, etwa 30% betreffen den Enddarm (Rektum), die Übrigen 4% verteilen sich auf den Übergang zwischen Dick- und Enddarm (Rektosigmoid) bzw. den Analkanal [RKI/GEKID (2014)]. Die seltenen Krebserkrankungen des Dünndarms werden, wie international üblich, hier nicht mit berücksichtigt.

Tabelle 1: Verteilung der Lokalisation des kolorektalen Karzinoms.

Lokalisation	Prozentzahl
Kolon	ca. 66%
Übergang zw. Kolon und Rektum	ca. 4 %
Rektum	ca. 30 %

1.2.2 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms

In den westlichen Industriestaaten ist das kolorektale Karzinom eine der häufigsten Krebserkrankungen. In Deutschland betrifft etwa jede siebte Krebserkrankung den Darm. Das kolorektale Karzinom ist somit in Deutschland mit über 70.000 Neuerkrankungen und ca. 30.000 Todesfällen pro Jahr einer der häufigsten malignen Tumore. Es liegt sowohl bei Frauen (nach dem Mammakarzinom) als auch Männern (nach dem Prostatakarzinom) jeweils an zweiter Stelle in der Erkrankungshäufigkeit. Bei der Häufigkeit der Todesursachen durch eine Krebserkrankung nimmt der Darmkrebs die zweite Stelle nach dem Lungenkarzinom ein [Ferlay J et al. (2007), Felix-Burda-Stiftung (Stand 02/2015), RKI/GEKID (2014), RKI (2013)].

Tabelle 2: Übersicht über die epidemiologische Inzidenz an Darmkrebs in Deutschland.

Neuerkrankungen	2007		2008		2010		Prognose 2014	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Anzahl	34960	30300	35350	30040	28620	33800	28400	35500

Tabelle 2 zeigt die Neuerkrankungen der letzten Jahre [Felix-Burda-Stiftung (Stand 02/2015), RKI (2013)]. Der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung liegt im höheren Lebensalter, zwischen dem 60. und 75. Lebensjahr, nur etwa 10% der Patienten erkranken vor dem 55. Lebensjahr. Männer erkranken im Durchschnitt früher als Frauen und sind 1,5-mal häufiger betroffen. Die Anzahl der Darmkrebsfälle hat in den letzten Jahren zugenommen, die altersstandardisierte

Sterberate sank jedoch seit dem Jahr 2000 um ca. 20%. Somit überleben langfristig immer mehr Menschen den Darmkrebs [Ferlay J et al. (2007), Felix-Burda-Stiftung (Stand 02/2015), Center MM et al. (2009), RKI/GEKID (2014), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (2014), RKI (2013)].

1.2.3 Ätiologie des kolorektalen Karzinoms

Neben Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, der medizinischen Vorgeschichte und der physischen Aktivität sind es vornehmlich genetische Faktoren, die zur Entstehung von Darmkrebs beitragen. So bedeutet eine familiäre Vorbelastung ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung [Schoen RE et al. (2015)].

Ernährung

In mehreren Studien [Miller PE et al. (2010), Sansbury LB et al. (2009), Wakai K et al. (2006), Cottet V et al. (2005)] wurde in den letzten Jahren wiederholt eine Verbindung zwischen der Ausbildung eines kolorektalen Karzinoms und Ernährungsfaktoren beobachtet, es gibt jedoch auch Studien in denen keine Korrelation vorliegt [Beresford SA et al. (2006), Lanza E et al. (2007)]. So kann laut S3-Leitlinie des kolorektalen Karzinoms zurzeit keine signifikante Diätempfehlung zur Prävention ausgesprochen werden [Foschi R et al. (2010)]. Ein regelmäßiger Konsum von Obst und Gemüse sowie ein geringerer Verzehr von rotem bzw. verarbeitetem Fleisch wird empfohlen. Des Weiteren wird vermutet, dass ein erhöhter wöchentlicher Fischkonsum mit einem reduziertem kolorektalen Karzinom-Risiko einhergeht [Geelen A et al. (2007), Pot GK et al. (2009)]. Da aufgrund der unterschiedlichen Mengen an verzehrtem Fisch in verschiedenen Studien die Datenlage widersprüchlich ist, kann derzeit jedoch keine eindeutige Empfehlung zu einem erhöhten Fischkonsum gegeben werden [Norat T et al. (2005), Lanza E et al. (2007)].

Einen nachgewiesenen protektiven Effekt, der mit der Senkung des Karzinomrisikos um 30% einhergeht, hat der Verzehr von möglichst 30g ballaststoffreicher Kost pro Tag [Dahm CC et al. (2010)].

Nimptsch K et al. zeigten 2014 in einer im International Journal of Cancer veröffentlichten Studie, dass unabhängig von der Ernährungsweise im Erwachsenenalter auch die Essgewohnheiten im Kindesalter und während der Schulzeit das spätere Risiko der

Entstehung von Rektumkarzinomen und fortgeschrittenen Adenomen beeinflussen können. So könnte das Einhalten eines vernünftigen Ernährungsmodells in der Jugend das Risiko der Entstehung von Adenomen des Rektums im Alter verringern, wohingegen die westliche Lebensgewohnheit und Ernährungsweise in der Schulzeit das Risiko der Entstehung an fortgeschrittenen Adenomen im Rektum im Alter erhöhen kann. Diese Ergebnisse tragen weiter zu der Annahme bei, dass die Expositionen im Kindes- und Jugendalter entscheidende Konsequenzen für das Entstehen von Karzinomen im Alter haben [Nimptsch K et al. (2014)].

Lebensgewohnheiten

Seit längerem werden Tabakrauchen und Alkoholkonsum zusammen mit einem Folsäuremangel als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung des kolorektalen Karzinoms diskutiert [Cho E et al. (2004), Austin GL et al. (2008)]. Dabei korreliert das Risiko nicht mit der Art des aufgenommenen Alkohols, sondern mit der konsumierten Menge. Die wöchentliche Aufnahme von 100g Alkohol erhöht das Risiko der Erkrankung an einem kolorektalen Karzinom um 15% [Cho E et al. (2004), Austin GL et al. (2008)]. Auch Rauchen wird ein zweifach erhöhtes Risiko für die Entstehung von kolorektalen Adenomen und ein erhöhtes Risiko zur Entstehung von kolorektalen Karzinomen zugeschrieben [Giovannucci E (2001), Botteri E et al. (2008)].

Physische Aktivität

Durch regelmäßige körperliche Aktivität und der damit korrelierenden Senkung des BMI auf $< 25\text{kg/m}^2$ kann eine signifikante Verringerung des Karzinomrisikos um 30% erzielt werden [Halle M et al. (2009), Wolin KY et al. (2011), Ning Y et al. (2010)].

Genetische Prädispositionen

Ca. 20-30% der kolorektalen Karzinome treten familiär gehäuft auf. Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom haben ein nahezu doppelt so hohes Risiko ebenfalls an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Dieses Risiko steigt noch einmal um das Drei- bis Vierfache, wenn das kolorektale Karzinom des erkrankten Verwandten ersten Grades vor dem 60. Lebensjahr aufgetreten ist [S3 Leitlinie (2013), Jasperson KW et al. (2010), Andrieu N et al. (2003)].

In der Mehrzahl der genetisch bedingten bösartigen Darmtumore handelt es sich um vererbte nicht polypöse kolorektale Tumore. Mit ca. 5-10% findet sich am häufigsten das autosomal-dominant vererbte, hereditäre, nichtpolypöse kolorektale Karzinom (HNPCC, auch als Lynch-Syndrom bezeichnet). HNPCC-Patienten fallen häufig durch Darmkrebs-erkrankungen vor dem 50. Lebensjahr auf. Dabei finden sich meist nur einzelne kolorektale Adenome oder Karzinome, die sich klinisch nicht von sporadischen Tumoren unterscheiden lassen. Ursache ist die Mutation von Mismatch-Repair-Genen auf dem MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 und eine Akkumulation von fehlerhaft replizierter DNA [S3-Leitlinie (2013), Lehnert T et al., Lynch HT et al., Van der Post RS et al.]. Der Begriff Lynch-Syndrom wird für alle Patienten die eine krankheitsverursachende Keimbahnmutation in einem MMR-Gen tragen, verwendet, was bei ca. der Hälfte der HNPCC-Patienten der Fall ist.

Um eine Differenzierung gegenüber sporadisch auftretenden kolorektalen Karzinomen durchzuführen, wurden 1991 die sogenannten Amsterdam-Kriterien formuliert, die für die anamnestische/klinische Diagnose einer HNPCC erfüllt sein müssen. Aufgrund der mangelhaften Sensitivität dieser Kriterien wurden zur weiteren Identifizierung von Risikopatienten die 2004 revidierten Bethesda-Kriterien herangezogen, die außer der Familienanamnese auch die Tumorhistologie und das Patientenalter einbeziehen [Hartley A et al. (2005), Vasen HF et al. (1999), Umar A et al. (2004)]. Mutationsträger der vererbten nicht polypösen kolorektalen Tumore haben ein 50-70% Risiko ein kolorektales Karzinom zu entwickeln. Zudem besteht ein zusätzlich erhöhtes Risiko zum vermehrten Auftreten extrakolischer Neoplasien. Bei etwa einem Drittel dieser Patienten tritt innerhalb von zehn Jahren ein weiterer HNPCC-typischer Tumor auf. Mit 20-60% als häufigstem Zweitumor zeigt sich hier vor allem das Endometriumkarzinom [Weitz J et al. (2004), Win AK et al. (2012), Schulmann K et al. (2008), Schmoll HJ et al. (1999), Engel C et al. (2010), Aarnio M et al. (1999)].

Mit nur ca. 1% ist die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) eine seltene Präkanzerose, die durch zahlreiche (dutzende bis hunderte) zumeist kolorektale Adenome gekennzeichnet ist. Molekulare Ursache hierfür ist eine Keimbahnmutation des Tumorsuppressorgens APC (Adenomatous Polyposis coli-Gen) aus der Gruppe der Tumorsuppressorgene, auf dem langen Arm des Chromosoms 5q [Weitz J et al. (2004)]. Da die Polypenzahl bei der FAP so groß ist, entsteht nahezu ausnahmslos aus einem dieser Polypen ein kolorektales Karzinom. Die FAP wird als obligate Präkanzerose autosomal-dominant vererbt und die ersten Dickdarmpolypen treten hier meist in der zweiten Lebensdekade auf.

Medizinische Vorgeschichte

Weitere Risikoerkrankungen mit unterschiedlich hohem Potential zur malignen Entartung sind die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Patienten mit Colitis ulcerosa weisen gegenüber nicht betroffenen Menschen/der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome auf. Je früher der Beginn und je weiter fortgeschritten die Entzündung im Kolon ist, desto ausgeprägter sind die Symptome und umso höher ist das Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms [Lutgens MW et al. (2008), Herfarth CH et al. (1998), Dignass A et al. (2011), Hoffmann JC et al. (2008)].

1.2.4 Grading und Histopathologie des kolorektalen Karzinoms

Die Typisierung des kolorektalen Karzinoms erfolgt grundsätzlich nach den WHO-Kriterien. So wird das Grading von der am geringsten differenzierten Tumorkomponente bestimmt. Im histopathologischen Grading (G) [Tab. 3] nach WHO werden die Karzinome nach ihrer glandulären Differenzierung eingeteilt [Wittekind C et al. (2005)]. Unterschieden werden vier Differenzierungsgrade (G1-G4): Alternativ kann zwischen niedrig malignen (G1/2) und hoch malignen (G3/4) Adenokarzinomen unterschieden werden. Vereinbarungsgemäß werden das muzinöse Adenokarzinom und das Siegelringzellkarzinom als G3-Karzinome klassifiziert.

Tabelle 3: Histopathologisches Grading (G) der Adenokarzinome.

	Differenzierungsgrad	Border's Klassifikation
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden	
G1	Geringer Malignitätsgrad (gut differenziert).	> 95% glandulär
G2	Mittlerer Malignitätsgrad (mäßig differenziert)	> 50-95% glandulär
G3	Hoher Malignitätsgrad (schlecht differenziert)	> 5-50% glandulär
G4	Hoher Malignitätsgrad (undifferenziert)	< 5% glandulär

Die Metastasierung, das Tumorstadium (Staging) und das lokale Wachstumsverhalten wird nach der TNM-Klassifikation der UICC (Union International Contra Cancer) beurteilt [Wittekind C et al. (2014a), Bruch HP et al. (2008), Wittekind C et al. (2014b)].

- **T:** Tabelle 4 beschreibt in dieser Einteilung die Lokalisation sowie die Infiltrationstiefe/Ausdehnung des Primärtumors.

- **N:** Tabelle 5 beschreibt die mögliche Beteiligung von Lymphknoten (LK).
- **M:** Tabelle 6 gibt genaue Angaben über das mögliche Vorhandensein von Fernmetastasen und deren Lokalisation.

Zur differenzierten Einteilung werden weitere Gegebenheiten beurteilt:

- **R:** Resttumorgewebe,
- **L:** Befall des Lymphgefäßsystems,
- **V:** Tumoreinbruch in die Venen,
- **X:** hier ist keine Angabe möglich.

Weitere mit dem TNM-System darstellbare Vorzeichen sind das „**p**“ (pathologisches Stadium), das „**c**“ (klinisches Stadium), das „**r**“ (Rezidiv), das „**u**“ (Ultraschalldiagnostik), das „**y**“ (Zustand nach Therapie) und das „**a**“ für (Autopsie). Nachsilben der T-Klassifikation sind „**m**“ (multiple Tumoren der gleichen Region) und „**cy**“ (zytologisch z.B. Pleuraerguss, Aszites) z.B. M1(cy+).

Tabelle 4 beschreibt die Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors im Bereich der histologischen Darmwandschichten [Siewert JR et al. (2010), Bruch HP et al. (2008), Wittekind C et al. (2014b)].

Tabelle 4: Klassifikation der Primär Tumorausbreitung des kolorektalen Karzinoms nach dem TNM-System der UICC.

Ausdehnung des Primärtumors (T)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis1*	Carcinoma in situ (*Tis 1 liegt vor, wenn innerhalb der Basalmembran der Drüsen oder in der Lamina propria Tumorzellen nachweisbar sind, es findet keine Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submucosa statt)
T1	Infiltration der Submucosa
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration der Subserosa/des perirektalen Fettgewebes
T4	Infiltration der Nachbarorgane oder des viszerale Peritoneums

Die Klassifikation der lymphogenen Metastasierung in ein oder mehrere LK ist in Tabelle 5 dargestellt [Siewert JR et al. (2010), Bruch HP et al. (2008), Wittekind C et al. (2014b)]. Eine lymphogene Metastasierung kann beim Rektum in der Regel erst mit einer Infiltration der Tumorzellen in die Muscularis mucosae und in die Submucosa beginnen, da dieses anders als die übrigen Kolonabschnitte relativ wenig Lymphgefäße führt. Die Metastasierung erfolgt normalerweise von einer Lymphknotenstation zur nächsthöheren.

Tabelle 5: Klassifikation der lymphogenen Metastasierung des kolorektalen Karzinoms nach dem TNM-System der UICC.

Regionärer Lymphknotenbefall	
NX	Regionäre LK können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen (mind. 12 LK wurden untersucht)
N1	Befall von 1-3 mesorektalen LK
N2	N2a: Befall von 4-6 mesorektalen LK
	N2b: Befall von ≥ 7 betroffenen LK

LK distal der Aufzweigung der A. mesenterica inferior, bzw. in unmittelbarer Umgebung des Tumors und mit einer Ausbreitung im Mesorektum, werden als regionäre LK gewertet und bedeuten bei Befall ein N1-N2 Stadium. Die LK entlang der A. iliaca interna Gefäße gelten als paravasale LK im Sinne eines N3-Befalles. Paraaortale LK werden als juxta-regionäre LK bezeichnet und gelten definitionsgemäß als Fernmetastasen [Siewert JR et al. (2010), Bruch HP et al. (2008), Wittekind C et al. (2014b)]. Üblicherweise erfolgt eine systematische Lymphknotendisektion und histologische Untersuchung von mind. 12 LK. Sollte es vorkommen, dass die untersuchten LK tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten LK jedoch nicht erreicht wird, wird pN0 klassifiziert und in Klammern die Anzahl der untersuchten LK hinzugefügt.

Zu einer atypischen Metastasierungsrouten fortgeschrittener Karzinome kann es als Folge einer Lymphbahnblockade kommen. Der Lymphabfluss folgt den jeweils zugehörigen Arterien welche beim Rektumkarzinom die unteren Rami sigmoidales sowie die A. rectalis superior aus der A. mesenterica inferior, die beiden Aa. rectalis mediae aus der A. iliaca interna und die beiden Aa. rectalis inferiores aus der A. pudenda sind.

Tabelle 6 stellt die Einteilung der Fernmetastasen durch Ausbreitung in ein oder mehreren Organen dar [Siewert JR et al. (2010), Bruch HP et al. (2008), Wittekind C et al. (2014b)]. Entsprechend des venösen Abflusses über das Pfortadersystem stellt die Leber das erste Metastasierungsorgan dar. Zweithäufigster Metastasierungsort ist die Lunge, gefolgt von Skelettmetastasen und dem Befall von Nebennieren und dem Gehirn.

Tabelle 6: Klassifikation der Fernmetastasierung des kolorektalen Karzinoms nach dem TNM-System der UICC.

Fernmetastasen (M)	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	M1a: Fernmetastasen in nur einem Organ
	M1b: Fernmetastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

Bei wandüberschreitenden, fortgeschrittenen Tumoren besteht die Möglichkeit der perirektalen und paracolischen Tumoraussaat mit Infiltration der unmittelbaren Nachbarorgane, der Adnexe, des Uterus, der Vaginalhinterwand, der Harnblase, der Prostata, der Samenblasen, des Ureters und von Anteilen des Dünndarmes. Des Weiteren kann es zu einer peritonealen Tumoraussaat kommen.

Die Zuverlässigkeit der Befundsicherung kann zusätzlich mit dem Deskriptor „C“ hinter der jeweiligen TNM-Kategorie angegeben werden. Diese Beschreibung steht im Englischen für „certainty“ und zeigt die Zuverlässigkeit der Diagnose an.

- C1** - klinische Untersuchung, Standard-Röntgen-Aufnahme, Endoskopie.
- C2** - spezielle apparative Untersuchungen (CT, Ultraschall, Magnetresonanztomographie (MRT), Endoskopie mit Biopsie).
- C3** - chirurgische Exploration mit Biopsie/Zytologie,
- C4** - vollständige pathologische Aufarbeitung,
- C5** - Autopsie.

Die TNM-Klassifikation wurde von der UICC und der AJCC (American Joint Committee on Cancer) übernommen. So fasst die UICC-Klassifikation [Tab. 7] die pathologischen und klinischen Daten hinsichtlich Lymphknotenbefalls, Infiltrationstiefe des Primärtumors und Fernmetastasierung in klinischen Stadien von 0 bis IV mit prognostischer Gewichtung zusammen. Hierbei entspricht das Stadium 0 einem präinvasiven Karzinom (Ca) der TNM-

Klassifikation. Das Stadium IV der UICC-Klassifikation entspricht der maximal fortgeschrittenen Form der TNM-Klassifikation [Wittekind C et al. (2005)]. Gelegentlich findet sich noch die von Coller und Astler modifizierte Dukes-Klassifikation (Originalversion). Diese kann zusätzlich zur TNM-Klassifikation eingesetzt werden, hierbei handelt es sich jedoch ausschließlich um eine Klassifikation von Operationspräparaten. Dabei fehlen die Beurteilung der Radikalität des chirurgischen Eingriffs ebenso wie die Berücksichtigung adjuvanter Tumortheraieverfahren wie Chemo- und Strahlentherapie.

Tabelle 7: Stadieneinteilung der Rektumtumore nach UICC und Dukes im Vergleich.

UICC	TNM	Dukes	N	M
Stadium 0	Tis		N0	M0
Stadium I	T1, T2	Dukes A	N0	M0
Stadium II	T3, T4	Dukes B*	N0	M0
Stadium III	jedes T	Dukes C*	N1 oder N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Dukes D	jedes N	M1

**Dukes B setzt sich zusammen aus einer Gruppe mit besserer (T3 N0 M0) und schlechterer (T4 N0 M0) Prognose, ebenso *Dukes C (jedes T N1 M0 und jedes T N2, 3 M0)*

Dworak et al. beurteilen den Anteil des vitalen Resttumors im Verhältnis zum Gesamttumor. Der Histopathologie nach, wird von keiner Regression (Grad 0) bis zur vollständigen Tumorregression/Komplettremission (Grad 4) unterschieden. Letztere wird nach präoperativer Therapie in der TNM-Klassifikation dann als ypT0 bezeichnet [Dworak O et al. (1997), Rödel C et al. (2005)]. Tabelle 8 zeigt die Response des Tumors auf die präoperative RCT mittels histologischem Regressionsgrading nach Dworak 1997 [Dworak O et al. (1997)].

Tabelle 8: Tumorregression nach Dworak.

Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Keine Regression	< 25% Regression, Prädominanz der Tumorzellen über die peritumorale Fibrose und Strahlen-vaskulopathie	25-50% Regression Prädominanz der Fibrose über die Tumorzellnester, diese sind jedoch in der Übersichts-vergrößerung mühelos erkennbar	> 50% Regression Fibrose mit wenigen, nur in stärkerer Vergrößerung erkennbaren Tumorzellnestern	Komplette Regression / Absenz von Tumorzellen

1.3 Rektumkarzinom

1.3.1 Histologie des Rektums

Das Rektum [Abb. 1] ist im oberen Anteil durch einen typischen Wandaufbau gekennzeichnet, welcher aus Mukosa, Submukosa, Muskularis und Serosa/Adventitia besteht. Die Serosa wird nur ventral und lateral durch Peritoneum bedeckt, die dorsale Fläche ist frei von Peritoneum. Die distalen Regionen des Rektums zeigen einen typischen Übergang der Mukosa in die Haut der äußeren Körperoberfläche (mehrschichtiges Plattenepithel der Zona alba) und noch weiter distal findet sich eine vermehrt pigmentierte Hautzone von mehrschichtig verhorntem Plattenepithel mit Haaren, Talg- und Schweißdrüsen.

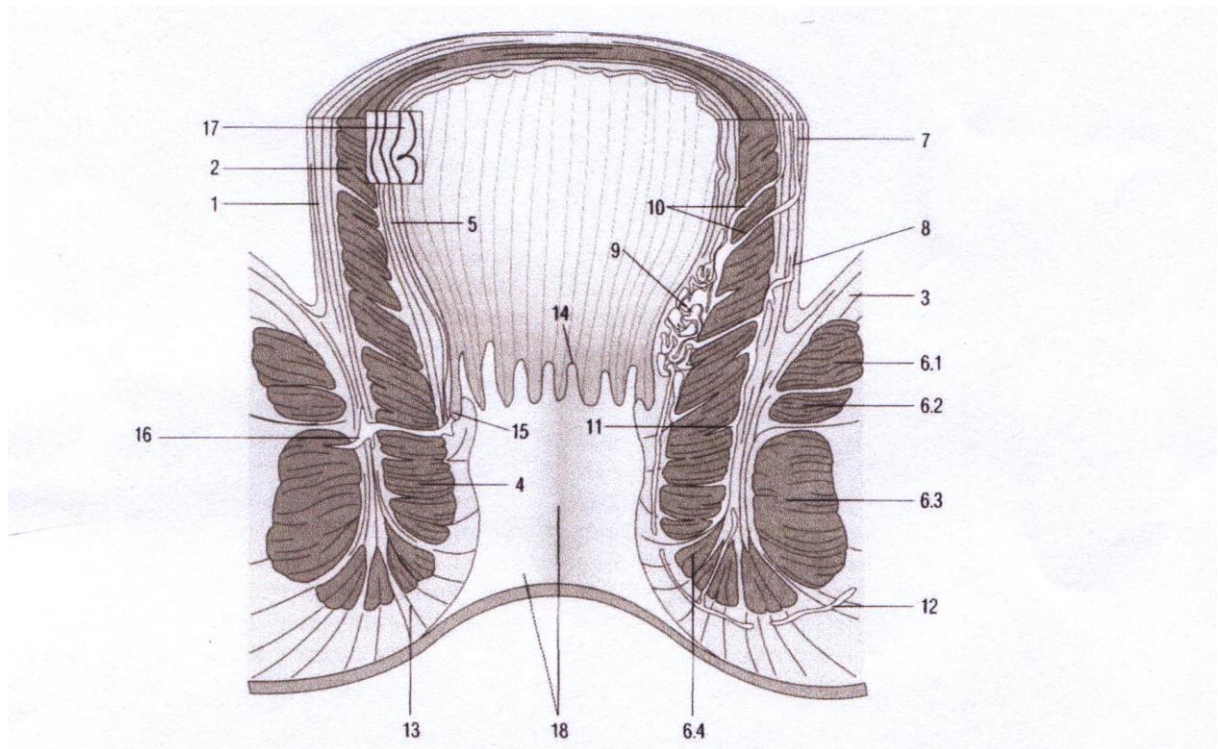


Abbildung 1: Anatomie des Rektums. Quelle: [Hopf MK]

1. Rektumlängsmuskulatur, 2. Rektumringmuskulatur, 3. Musculus levator ani, 4. Musculus sphinkter ani internus, 5. Muskulus canalis ani, 6. Musculus sphinkter ani externus, 7. Zuleitung Schwellkörper, 8. Venae rectales mediae, 9. Corpus cavernosus recti, 10. Abfluss des Schwellkörpers, 11. Kapillaren, 12. Abfluss der Vena rektalis inferior, 13. Fasern des Muskulus corrugator ani, 14. Columnae rectales, 15. Analcrypten, 16. Proktodealdrüse, 17. gefaltete Haut des Mastdarms, 18. Analhaut.

1.3.2 Entstehung und Tumorklassifikation des Rektumkarzinoms

Beim Rektumkarzinom kommt es definitionsgemäß zur Infiltration von atypischen epithelialen Formationen in die Submukosa. Die Karzinome wachsen häufig polypös, zirkulär exophytisch und zentral ulcerierend, an den Wandstrukturen orientiert [Schumpelick V et al. (1999)]. Die überwiegende Zahl der Karzinome entsteht über eine Epitheldysplasie aus benignen epithelialen Tumoren, den Adenomen. Es können drei Risikofaktoren zur malignen Entartung herangezogen werden: die Adenomgröße, der histologische Typ und die Epitheldysplasie. Adenome ab einer Größe von 1 cm sind mit einem vierfach erhöhten Risiko zur Entstehung von Tumoren assoziiert. So beträgt das Entartungsrisiko bei tubulovillösen und villösen Adenomen 20% bzw. 40%. Multiple Adenome (mehr als drei) weisen ein vier-

bis sechsfach erhöhtes Risiko zur Karzinomentstehung auf [Chen CD et al. (2003), Winawer S et al. (1993), Winawer S et al. (2003)].

Ca. 85-90% der kolorektalen Karzinome sind Adenokarzinome, 5-10% muzinöse Adenokarzinome, 1% Siegelringkarzinome, etwa 1% der Fälle sind undifferenzierte Karzinome und weniger als 1% Karzinoide, Lymphome oder Sarkome [Hirner et al. (2008)].

1.3.3 Lokalisation des Rektumkarzinoms

Anatomisch lässt sich die Grenze zwischen Sigma und Rektum nicht herleiten. Der intraperitoneale Übergang zum extraperitonealen Rektum (peritoneale Umschlagsfalte) ist individuell variabel. Ausschlaggebend zur Festlegung der Höhenlokalisierung des Tumors im Rektum ist die Durchführung einer starren Rektoskopie.

Bei den Rektumkarzinomen werden drei Lokalisationen unterschieden: oberes Drittel (12 bis <16 cm), mittleres Drittel (6 bis < 12 cm), unteres Drittel (< 6 cm). Somit gelten alle Tumore, deren unterer Rand bei der Untersuchung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie liegen, als Rektumkarzinome (UICC 2003) [Abb. 2]. Auch wird ein Tumor der hauptsächlich im Sigma liegt, dessen Rand jedoch das craniale Ende des Rektums infiltriert, ebenfalls noch als Rektumkarzinom definiert [Wittekind C et al. (2014a)].

Da eine kontinenzerhaltende Resektion des Rektumkarzinoms nur bis zur Linea dentata möglich ist, ist ebenfalls eine genaue Abstandsangabe des Tumors zu der Linea dentata essentiell.

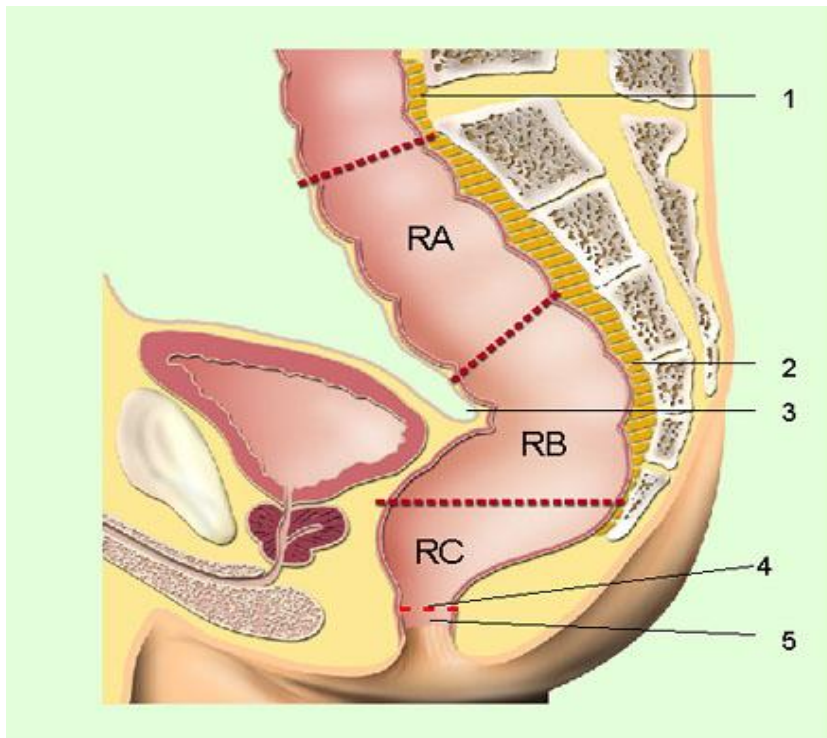


Abbildung 2: Einteilung des rektoskopisch beurteilbaren Rektums.

Quelle: [Chirurgische Anatomie. Regionen des Rektums und des Analkanals, Charite].

RA: das obere Rektumdrittel (12-16 cm). RB: das mittlere Rektumdrittel (6-12 cm). RC: das untere Rektumdrittel (0-6 cm). 1: Mesosigma, 2: Mesorektum, 3: Peritonealumschlag, 4: Linea dentata, 5: Analkanal (4cm).

1.3.4 Metastasierungsweg des Rektumkarzinoms

Initial ist das Wachstum des Tumors auf die Darmwand begrenzt und zeigt aufgrund der intramural ringförmig verlaufenden Lymphwege eine strahlenförmige Wachstumstendenz. Daher zeigt sich eher eine begrenzte Längenausbreitung, gleichzeitig ist mit zunehmendem T-Stadium eine Penetration und Infiltration von Nachbarorganen sowie ein Einbrechen in die venösen Blutgefäße oder Lymphbahnen möglich.

Da das Rektum im Vergleich zu den anderen Darmabschnitten relativ wenige Lymphgefäße führt, zeigt sich im Vergleich zum Kolon erst mit Infiltration der Muscularis mucosae und der Submucosa ein erhöhtes lymphogenes Metastasierungsrisiko. Die Lymphe fließt entlang der A. rectalis superior in Richtung A. mesenterica inferior ab und entlang der Aa. rectales inferiores zur seitlichen Beckenwand in die Lymph-Gefäße. Im Falle eines proximal blockierten Lymphabflusses, eines sehr tiefen Tumorsitzes oder einer Levatorinfiltration kann

in seltenen Fällen eine Metastasierung wie beim Analkarzinom nach inguinal, bzw. distal erfolgen. Die hämatogene Metastasierung über die Blutbahn erfolgt vornehmlich in Leber und Lunge. Rektumkarzinome im oberen und mittleren Rektumdrittel weisen auf Grund des Abflusses über die Pfortader eine primäre hämatogene Metastasierung in die Leber auf. Wohingegen tiefsitzende Rektumkarzinome durch den venösen Abfluss über die V. cava inferior in das rechte Herz und anschließend in das kapilläre Stromgebiet der Lunge primäre pulmonale Metastasen aufweisen [Herold G (2010)].

1.3.5 Nervale Versorgung des Rektums

Die nervale Versorgung des Rektums erfolgt durch den sakralen Anteil des Parasympathikus (die Nervi splanchnici pelvici S2-S4) welche sich im Plexus hypogastricus inferior mit den sympathischen Fasern mischen sowie durch Anteile aus dem unteren thorakalen und dem oberen lumbalen Teil des Sympathikus (Nervi splanchnici lumbales und sacrales), die sich in den Plexus hypogastrici superior und inferior verzweigen. Zusammen innervieren sie das Rektum und den Analkanal, als auch alle übrigen Beckenorgane. Die somatische Innervation für Sensibilität und Motorik übernimmt der Nervus pudendus [Stein E (2013)].

Die präsakral und dorsal des Rektums verlaufenden vegetativen Nervenfasern sind von klinischer Bedeutung, da diese bei einer Operation (OP) oder Radiochemotherapie (RCT) geschädigt werden können. Durch die Nebenwirkungen der RCT an den Darmschleimhäuten kann die Neigung zu Stuhlinkontinenz und Durchfällen deutlich gesteigert werden. Auch kommt es zu Einschränkungen der Blasenfunktion und beim Mann zu einer Erektile Dysfunktion [Kneist W et al. (2004)]. Eine Schädigung des überwiegend für den Ruhetonus verantwortlichen, autonom innervierten internen Sphinkters kann zu unwillkürlichem Stuhlabgang (Stuhlschmier) führen. Eine Fehlfunktion des willkürlich innervierten externen Sphinkters führt zu StuhlDrang und Dranginkontinenz.

1.3.6 Klinik des Rektumkarzinoms

Charakteristische Frühsymptome für das Rektumkarzinom gibt es nicht. Es kommt erst relativ spät zu Beschwerden wie Obstipation, Änderung der Stuhlgewohnheiten, Abgang von Bleistiftstuhl, Tenesmen, Gewichtsverlust sowie dem häufigsten und meist ersten Symptom eines Rektumkarzinoms, dem perianalen Blutabgang. Ferner kann es im Verlauf zu Allgemeinsymptomen wie ungewollte Gewichtsabnahme, Leistungsknick, Fieber und

Müdigkeit kommen. Ausdruck eines lokal fortgeschrittenen Tumorstadiums sind Schmerzen, sowie ein langsam zunehmender Ileus und eine Anämie. Ein Drittel aller als positiv ausgewerteten Hämokulttests sind durch Neoplasien bedingt [Schumpelick V et al. (1999)].

1.3.7 Diagnostik des Rektumkarzinoms

Das Rektumkarzinom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. So wird der Bevölkerung in Deutschland mit leerer Familienanamnese für kolorektale Tumore bzw. Adenome/Polypen, zwischen dem 50. und 54. Lebensjahr, im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen ein Screening mittels des Hämokulttest empfohlen. Bei Nachweis von okkultem Blut sollte zeitnah eine endoskopische Darstellung des kompletten Dickdarms nach digitaler rektaler Untersuchung erfolgen.

Ab dem 55. Lebensjahr hat jeder gesetzlich Krankenversicherte in Deutschland einen Anspruch auf eine Vorsorge-Koloskopie. Bei unauffälligem Befund wird alle 10 Jahre eine Koloskopiekontrolle empfohlen.

Alternativ kann zur Prävention des kolorektalen Karzinoms in zweijährigem Abstand ein Hämokulttest (FOBT) durchgeführt werden. 1977 wurde dieser in die gesetzlichen Krebsfrüherkennungs-Maßnahmen aufgenommen. Bei Personen, die keine Koloskopie wünschen, sollte ein FOBT-bestehend aus 3 Testbriefchen (mit je 2 Auftragefeldern) für drei konsekutive Stühle jährlich ausgeführt werden. Ein positives Testergebnis macht die endoskopische Untersuchung des gesamten Dickdarms erforderlich, die jährliche FOBT ist der zweijährlichen Untersuchung überlegen [Schmiegel W et al. (2004), Spix C et al. (2012)].

Sollten sich aus der Koloskopie Hinweise auf ein Rektumkarzinom ergeben, steht neben der Anamnese die körperliche Untersuchung einschließlich Inspektion an erster Stelle der weiteren Diagnostik. Die klinische Untersuchung schließt die digital-rektale Untersuchung unbedingt mit ein. Wie in Tabelle 9 beschrieben, sollte der erfahrene Untersucher hierbei ein klinisches Staging nach Mason vornehmen [Beynon J et al. (1991)]. Dadurch kann bereits die Hälfte der Rektumkarzinome charakterisiert werden.

Tabelle 9: *Klinisches Staging der Rektum Tumore nach Mason.*

Stadium	Beurteilung des Tumors
Stadium 1 (CS I)	Mobiler, auf die Schleimhaut limitierter Tumor, der gegen die Rektumwand frei verschiebbar ist
Stadium 2 (CS II)	Der Tumor ist in die Rektumwand eingebrochen und mit dieser gegen die Umgebung gut verschiebbar
Stadium 3 (CS III)	Durchbruch aller Wandschichten. Der Tumor ist mit der Rektumwand zur Umgebung adhärent und nur noch bedingt verschiebbar
Stadium 4 (CS IV)	Der Tumor ist mit der Rektumwand fest an der Umgebung fixiert

Bei gesicherter Diagnose des Rektumkarzinoms werden für das Staging und die Therapieplanung die in Tabelle 10 aufgezeigten Maßnahmen vorgenommen [S3 Leitlinie (2013)].

Tabelle 10: *Ausbreitungsdiagnostik vor Einleiten der Therapie.*

Untersuchung
CEA-Bestimmung (Carcinoembryonales Antigen)
Starre Rektoskopie
MRT des Beckens mit Angabe des Tumorabstandes zur mesorektalen Fascie
Abdomensonographie
Röntgen Thorax
Rektale Endosonographie bei lokal begrenztem Tumor
Komplette Koloskopie

Liegt nach Inspektion und digitaler Abtastung des Analkanals ein pathologischer Tastbefund und/oder eine entsprechende Symptomatik vor, folgt als nächster Schritt die Proktorektoskopie. Beim Zurückziehen des Endoskops wird das Rektum inspiziert und auf entzündliche Veränderungen, Fistelöffnungen und Tumore geachtet. Der Tumor wird entsprechend der Längengraduierung des Rektoskops nach Ausdehnung, Höhe und Lokalisation genau beschrieben.

Laborchemisch hat sich als Tumormarker der ersten Wahl in Bezug auf das Rektumkarzinom das Glykoprotein Carcinoembryonales Antigen (CEA) durchgesetzt. Deshalb sollte nach Diagnosesicherung eines Rektumkarzinoms der Ausgangswert des CEA bestimmt werden. Er ist nur in ca. 80% spezifisch, dient jedoch in der Verlaufsbeurteilung als Basiswert [Hirner et al. (2008)]. Innerhalb von 4 Wochen nach der OP sollte sich der CEA-Wert wieder normalisieren. Erfolgt dieses nicht, bzw. steigt der CEA-Wert im weiteren Verlauf wieder an, besteht ein erhöhter Verdacht auf ein Tumorrezidiv.

Leichte Erhöhungen des CEA finden sich bei benignen Erkrankungen des Pankreas, des Darmes, der Lunge oder des C-Zell-Karzinoms. Auch Raucher weisen erhöhte CEA-Werte auf [Hirner A et al. (2008), Felix-Burda-Stiftung (Stand 02/2015)].

Als weiterer Tumormarker kommt das Ca 19-9 in Betracht. Jedoch zeigt dieses Glykolipid eine mangelnde Spezifität in Bezug auf das Rektumkarzinom und kommt ebenfalls in fetalem Epithel von Magen, Darm und Pankreas vor. Erhöhte Werte finden sich demnach beim Pankreaskarzinom, beim hepatobiliären Ca, sowie bei gastrointestinalen Karzinomen [Felix-Burda-Stiftung (Stand 02/2015)].

Eine prätherapeutische Bestimmung der Tumormarker CEA und Ca 19-9 dient als Basiswert für die Verlaufskontrolle. Bei der Befundbewertung sollte allerdings immer auf die geringe Sensitivität und Spezifität der Ergebnisse geachtet werden. Insgesamt kann die Einbeziehung der Tumormarker nur hinweisgebend für die nachfolgende Diagnostik sein [Hirner et al. (2008), Felix-Burda-Stiftung (Stand 02/2015)].

Als bildgebende Staging-Maßnahmen stehen die Multislice-CT sowie die Dünnschicht-MRT zur Verfügung. Die Vorteile der Becken Kontrastmittel-CT/Becken-MRT liegen vor allem bei fortgeschrittenen Tumoren (T3/T4) in der korrekten Beurteilung der lokalen Ausbreitung in Bezug auf die Infiltration benachbarter Organe, der Darstellung des Lymphknotenstatus und dem Ausschluss von Fernmetastasen, sowie der Rezidivdiagnostik [Brown G et al. (2004)].

Aktuell wird zum lokalen Staging des Rektumkarzinoms von vielen Experten die Magnetresonanztomographie (MRT) bevorzugt, da hier ein intramurales Wachstum sowie die Lagebeziehung des Tumors zur mesorektalen Fascie beurteilt und dargestellt werden kann. Hier sind sowohl der Abstand des Primärtumors zur mesorektalen Fascie, sowie der Abstand verdächtiger Lymphknotenmetastasen zur Fascie von prognostischer Bedeutung. Beträgt dieser Abstand weniger als 1 mm, ist dies als Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung zu werten, was wiederum mit einem erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv oder mit einer Fernmetastasierung assoziiert ist [MERCURY Study group (2007), MERCURY Study group (2006), Stroszczyński C et al. (2001), Wibe A et al. (2002)]. So erfolgt der hauptsächliche Einsatz der MRT beim Tumorstaging im Rahmen der Darstellung von T3- oder T4-Tumoren, sowie bei stenosierendem Tumorwachstum.

Zur weiteren präoperativen Ausbreitungsdiagnostik zählen die Abdomensonographie und die Röntgen-Thorax-Untersuchung in zwei Ebenen. Beide dienen speziell der Suche von Leber- und Lungenmetastasen. Bei suspekten bzw. unklaren Befunden im Ultraschall oder Röntgen sollte eine anschließende CT-Diagnostik des gesamten Abdomens bzw. der Lunge zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen.

Des Weiteren ist der endorektale Ultraschall im Rahmen der präoperativen Beurteilung der Tumorerkrankung, besonders bei niedriggradigen Tumoren, von Bedeutung [Puli SR et al. (2009), Ahmetoglu A et al. (2011)]. Insbesondere in den T1- und T2-Stadien, kann sonographisch die Eindringtiefe in die Darmwandschichten des Rektums am besten beurteilt werden. In einem Vergleich von 90 Arbeiten fand sich für die Endosonographie eine Spezifität für die Erkennung der frühen Tumoren mit Muscularis propria-Infiltration (T2) zwischen 80-90%, die damit höher lag als die der MRT mit 52-82% [Bipat S et al. (2004)]. Daher kommt die Endosonographie insbesondere zur Planung von eingeschränkt radikalen Operationstechniken (lokale Exzision bei low-risk T1-Tumoren) zum Einsatz. In verschiedenen Studien wird eine 67-93% Übereinstimmung zwischen endosonographischer Beurteilung der Invasionstiefe und dem histopathologischen Tumorstadium beschrieben [Hunerbein M et al. (2003), Brown G et al. (2004)].

Die Vorhersage des N-Stadiums stellt für beide Verfahren eine Herausforderung dar [Lahaye MJ et al. (2005)], was sich in einer insgesamt geringeren Treffsicherheit mit großer Variationsbreite widerspiegelt. Für die Endosonographie finden sich Werte zwischen 62% und 83%. Die MRT zeigt mit Werten zwischen 39% und 95% eine noch größere Bandbreite

[Beets-Tan RG et al. (2004)]. Gründe hierfür mögen in der Vielfalt der mit Unsicherheiten behafteten Beurteilungskriterien liegen. So kann die Beurteilung des Lymphknotenstatus zwar durch den Einsatz von CT, MRT und transrektaler Sonographie verbessert werden, bleibt jedoch eine Domäne der pathologisch-histologischen Aufarbeitung.

Eine komplette Koloskopie erfolgt, um Zweitkarzinome (2–8% der Patienten) oder synchrone Polypen (12–62%) auszuschließen [Siewert JR et al. (2010)]. Bei endoskopisch nicht passierbaren Stenosen oder hochgradig stenosierendem Tumor ist ggf. eine radiologische Abklärung mittels Kontrasteinlauf im Doppelkontrastverfahren oder eine virtuelle Koloskopie möglich, außerdem kann der nicht einsehbare Darmanteil intraoperativ palpatorisch oder mittels Endoskopie beurteilt werden. Alternativ kann präoperativ eine zusätzliche MR- oder CT-Kolonographie erfolgen. Postoperativ soll dann eine komplette Koloskopie durchgeführt werden. [S3 Leitlinie (2013)].

Wird bei der Koloskopie/Rektoskopie im Rektum eine Gewebsveränderung festgestellt, erfolgt die Entnahme einer Gewebeprobe. Biopsien des Tumors sollten jedoch erst im Anschluss an die Endosonographie sowie MRT durchgeführt werden, da postinterventionelle Gewebsreaktionen die Beurteilbarkeit des Tumorstadiums in Bezug auf die Infiltrationstiefe negativ beeinflussen können und es zu falsch positiven Ergebnissen kommen kann [Goertz RS et al. (2008)].

1.3.8 Therapie des Rektumkarzinoms

Die Therapie des Rektumkarzinoms ist abhängig von dessen Lokalisation und Tumorstadium. Das primäre Therapieziel ist die Heilung. Sollte dies nicht vollständig möglich sein, ist das sekundäre Ziel eine hohe Überlebensrate sowie eine Reduktion der Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsrate. Des Weiteren sollte bei möglichst geringen therapiebedingten Komplikationen die bestmögliche postoperative Lebensqualität gewährleistet werden. Im frühen Tumorstadium sind die Heilungschancen sehr gut. Selbst bei Patienten mit zum Operationszeitpunkt fortgeschrittenem Tumorstadium und bestehender Fernmetastasierung ist eine palliative Therapie mit Entfernung des Primärtumors indiziert, um ein ungebremstes Tumorwachstum und dessen Komplikationen (Ileus, Tumor- /Darmperforation) zu verhindern. In diesem Fall kann die vordergründige Erhaltung der Darmfunktionen durch Einschränkungen der operativen Radikalität gerechtfertigt sein.

Ein positiver Lymphknotenstatus, eine Tumorlokalisation im unteren Drittel des Rektums, eine schlechte Differenzierung des Tumors, sowie ein positiver zirkumferenzieller Resektionsrand wurden als Risikofaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs identifiziert [Wibe A et al. (2002)].

Nach wie vor spielt die standardisierte und auf Leitlinien basierende chirurgische Resektion die wichtigste Rolle in der Therapie des Rektumkarzinoms [S3 Leitlinie (2013)]. Die Wahl des Behandlungsverfahrens ist jedoch von der Tumorlokalisation und dem Ausmaß des Tumors an seinem Entstehungsort abhängig [Bruch HP et al. (2008)]. Nur bei Karzinomen im Stadium I der UICC (T1- und T2 Tumore) mit negativem LK- und Metastasenstatus ist eine primäre und alleinige OP onkologisch ausreichend, da sich bei einer TME und einer en-bloc-Lymphknotendisektion niedrige Lokalrezidiv- und Fernmetastasenraten zeigen [Deutsche Krebshilfe (Stand 07/2014)].

Da insbesondere die Sensitivität und Spezifität der Beurteilung des Lymphknotenbefalls limitiert ist, wird bei T1/2-Tumoren mit bildgebend fraglichen N+ als Option auch die primäre Operation als sinnvoll erachtet, bei postoperativ bestätigtem Lymphknotenbefall erfolgt eine adjuvante RCT [Deutsche Krebshilfe (Stand 07/2014), S3-Leitlinie (2013)]. Nach dem Ergebnis des pathologischen Stagings wird je nach Befund eine postoperative RCT oder adjuvante Chemotherapie angesetzt.

T3- und T4-Tumore mit oder ohne nachgewiesenem Lymphknotenbefall werden einer neoadjuvanten Radio-/RCT zugeführt, hier zeigen Metaanalysen eine verbesserte Wirksamkeit der präoperativen Bestrahlung im Vergleich zur postoperativen, da es so zu einer signifikanten Reduzierung der Lokalrezidivrate kommt [Sauer R et al. (2004), Colorectal Cancer Collaborative Group (2001)].

Prinzipiell bestehen heutzutage zwei Optionen zur neoadjuvanten Behandlung eines Rektumkarzinoms: eine Kurzzeitradiotherapie und eine Langzeitradiochemotherapie. Bei der Kurzzeitbestrahlung erfolgt an fünf aufeinander folgenden Tagen eine Bestrahlung von 25 Gy in Einzeldosen von 5 Gy, gefolgt von der TME (innerhalb von 3 Tagen). Bei der Langzeitbestrahlung über mindestens 5 Wochen werden fünfmal wöchentlich Einzeldosen von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von max. 50,4 Gy appliziert, zusätzlich wird eine Chemotherapie verabreicht. Die neoadjuvante Langzeit-RCT muss laut Leitlinien eine 5-Fluorouracil-Monochemotherapie (5-FU) mit oder ohne Folinsäure enthalten. Das 5-FU wird in einer Dosierung von 1000 mg/m²/d in der ersten und fünften Bestrahlungswoche appliziert.

Wahlweise kann Capecitabin eingesetzt werden, es handelt sich um ein Prodrug, welches sich im Körper enzymatisch in 5-Fluorouracil (5-FU) umgewandelt. Alternativ können neue Substanzen und Kombinationen mit Oxaliplatin oder Irinotecan eingesetzt werden, welche jedoch noch in Phase-III-Studien geprüft werden [S3-Leitlinie (2013)]. Die anschließende Resektion sollte dann in einem sechswöchigen Abstand erfolgen.

Bei initial radikal resezierbaren, nicht fixierten Rektumkarzinomen zeigen sowohl die neoadjuvante Kurzzeitradiotherapie und die neoadjuvante RCT vergleichbare Ergebnisse [Ngan SY et al. (2012)]. Die Entscheidung hängt demnach von der Ausbreitung und Lokalisation des Tumors ab. Bei nicht möglicher R0-Resektabilität durch fixierte Tumore sollte stets die Langzeitradiochemotherapie präferiert werden. Dasselbe gilt für Karzinome mit Lage im unteren Drittel des Rektums, bei denen eine kontinenzerhaltende OP nach Downstaging (Stadienreduktion) möglich erscheint. Außerdem sollte berücksichtigt werden, dass eine neoadjuvante Kurzzeitradiotherapie mit weniger Akuttoxizität verbunden ist und für ältere oder morbidere Patienten eine attraktivere Option als die kombinierte RCT darstellt [Kapiteijn E et al. (2001), Peeters KC et al. (2007)].

Mehrere Studien zeigen im Vergleich zu einer alleinigen postoperativen RT eine signifikante Reduktion der Lokalrezidivrate durch eine simultane RCT [Bosset JF et al. (2007), Gerard JP (2006) et al., Deutsche Krebshilfe (Stand 07/2014)]. Ferner ergab sich bei der neoadjuvanten Behandlung durch eine kombinierte RCT eine geringe Rate an akuten Komplikationen dermatologischer (Hautirritationen) und haematologischer Genese (Neutropenien), sowie Durchfall als auch eine geringere Rate an Langzeitkomplikationen wie Strikturen (mit resultierendem Subileus/Ileus), Blasenprobleme, chronische Diarrhoe und Obstruktionen [Sauer R et al. (2004)].

Bei T3-Tumoren, bei denen kein Downsizing (Tumorverkleinerung) angestrebt wird, bzw. bei positivem Lymphknotenstatus kann individuell zwischen einer konventionell fraktionierten und einer Kurzzeitbestrahlung entschieden werden. Die neoadjuvante RCT ermöglicht eine Reduktion der postoperativen Lokalrezidivrate sowie eine geringere Rate an akuten und chronischen Toxizitäten [Sauer R et al. (2004)]. Durch diese präoperative Beeinflussung der lokalen Tumorausdehnung bzw. den Downstaging kann präoperativ eine bessere Operabilität und sogar eine R0-Resektion erreicht werden.

Bei T4-Tumoren mit Überschreitung der mesorektalen Fascie, sowie bei Tumoren im unteren Rektumdrittel, bei denen ein Sphinktererhalt angestrebt wird, sollte der neoadjuvanten

Langzeitbestrahlung der Vorzug vor einer Kurzzeitbestrahlung gegeben werden [Deutsche Krebshilfe (Stand 07/2014)].

Anschließend an die neoadjuvante RCT erfolgt die operative Entfernung des Tumors [Sauer R et al (2004), Ceelen WP et al. (2009), Fiorica F et al. (2010)]. Die adjuvante RCT ist bei Patienten mit einem Tumor im UICC Stadium II und III indiziert, die keine neoadjuvante Therapie erhalten haben. Diese Patienten konnten z.B. in Risikosituationen (Einriss/Perforation, Operation unter Notfallbedingungen) einer präoperativen RCT nicht zugeführt werden, oder es ergab sich postoperativ ein neues TM-Stadium. Zusätzlich besteht die Indikation zur adjuvanten RCT bei einem positiven Lymphknotenstatus bzw. einer R1-Situation. Empfohlen wird in der großen deutschen CAO/ARO/AIO-94 Studie der Beginn einer RCT, vier Wochen nach OP [Sauer R et al. (2004), S3-Leitlinie (2013)]. Bei der kombinierten Strahlentherapie werden 50,4 Gy (zusätzlich 5,4 Gy Boost, Gesamtsumme von 55,8 Gy) verabreicht, die Chemotherapie erfolgt parallel mit 5-FU (1000 mg/m²/Tag) als Dauerinfusion in der ersten und fünften Bestrahlungswoche der RT [Sauer R et al. (2004)].

Bei der operativen Therapie kann grundsätzlich zwischen lokalen und radikalen Operationsverfahren unterschieden werden. Den einzigen sicheren und allgemein akzeptierten kurativen Ansatz in der Behandlung des Rektumkarzinoms stellt die komplette chirurgische Resektion dar. Lokale Operationsverfahren im Sinne einer transanal Vollwandexzision kommen nur für T1-Tumore mit einer Low Risk-Konstellation (G1/G2 und L0) und einem maximalen Durchmesser von 3 cm in Betracht.

Für die Wahl des chirurgischen Vorgehens ist die Tumorlokalisation, die Beziehung zum Levatorschenkel und zur Linea dentata bzw. die Tiefeninfiltration von Bedeutung. So existieren grundsätzlich zwei radikale operative Verfahren. Die sphinktererhaltende tiefe anteriore Rektumresektion (TAR) mit koloanaler oder kolorektaler Anastomose und die abdomino-perineale Rektumexstirpation (APR) mit Anlage eines endständigen Anus praeternaturalis (Kolostoma). Die TAR ist bei Tumoren des mittleren und oberen Rektumdrittels bis maximal 6 cm ab Anokutanlinie indiziert, hier wird das Rektum einschließlich des mesorektalen Fettkörpers präpariert und mit mindestens 1 bis 2 cm distalem Sicherheitsabstand reseziert. Tumoren im proximalen Rektumdrittel können in der Regel per anteriorer Resektion mit partieller mesorektaler Exzision (PME) operiert werden, wobei die Darmpassage durch eine kolorektale Anastomose rekonstruiert wird. Hier sollte ein aboraler Sicherheitsabstand von 5 cm eingehalten und auf die Unversehrtheit des Mesorektums

geachtet werden. Bei tiefen kolorektalen Anastomosen wird eine vorübergehende Anlage eines Stomas zum Schutz der Anastomose empfohlen. Bei Tumoren die bis an die Linea dentata reichen oder den Sphinkterapparat infiltrieren, ist in der Regel der Erhalt der Kontinuität nicht möglich. Es erfolgt eine APR mit Anlage eines Descendo- oder Sigmoidostomas, der Rektumstumpf wird vollständig exstirpiert, der Beckenboden und die perianale Wunde werden verschlossen [Schumpelick V et al. (2006)]. Bei mäßig differenzierten Karzinomen wird als Voraussetzung für einen Kontinenzserhalt ein aboraler Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm gefordert [Braun J et al. (1992), Hida J et al. (1997), Klein P et al. (2003)].

Bei Tumoren im mittleren und unteren Drittel die durch eine TAR und APR operiert werden erfolgt, wie schon teilweise erwähnt, zusätzlich eine totale Mesorektumexzision (TME). Allein die Anwendung dieser optimierten standardisierten Chirurgie (TME), d.h. die Entfernung des Rektums inklusive des umgebenden Mesorektums trägt zu einer deutlichen Senkung der Lokalrezidivrate bei [Junginger T et al. (2006)].

Als weitere operative Alternative wird die radikalere posteriore zylindrische Exstirpation mit plastischer Deckung durch einen M.-gluteus-maximus-Lappen von Holm et al. beschrieben. Hierbei kann ein größerer Anteil tumorumgebendes Gewebe entfernt werden. Die Wahrscheinlichkeit für tumorfreie Resektionsränder steigt hierbei und die Lokalrezidivrate sinkt [Holm T et al. (2007), West NP et al. (2010), Willis S et al. (2004)].

Zum UICC Stadium IV gibt es derzeit keine Standardempfehlungen. Es sollte sich nach dem Gesamtbefund (drohender Ileus) und dem Ausmaß der Erkrankung/Resektabilität (Metastasen) gerichtet werden. Bei primär irresektablen Metastasen wird eine intensivierete Kombinationschemotherapie zusammen mit einer Radiatio empfohlen, um eine Remission zu induzieren. Dies kann eventuell ein chirurgisches Vorgehen möglich machen. Beim Auftreten multipler Metastasen, die auch nach einer intensivierten RCT als nicht resektabel angesehen werden, wird ein palliatives Vorgehen empfohlen.

Bei Patienten mit akut stenosierenden Karzinomen und resultierendem Ileus, sowie schlechtem Allgemeinzustand, ergibt sich die Situation eines Notfalleingriffes. Es bestehen mehrere Möglichkeiten der operativen Therapie: die Ileostomie, die Diskontinuitätsresektion (OP nach Hartmann) und die primäre Tumorresektion [Stoll-Salzer E et al. (2012)].

In einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie (OCUM-Studie) erfolgte die neoadjuvante RCT selektiv, aufgrund der präoperativen Kernspintomographie (MRT) bei Patienten mit hohem Lokalrezidivrisiko. Das Ziel der Studie ist es, prospektiv den Nutzen der MRT für die Bestimmung des zirkumferentiellen Resektionsrandes zu evaluieren, um darauf die Indikation zur neoadjuvanten Therapie zu basieren. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die MR-basierte primäre Chirurgie für selektionierte Patienten eine Alternative zur neoadjuvanten RCT darstellt, wodurch Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapie vermieden werden könnten [Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (2014)].

Andererseits sprechen strahlenbiologische Überlegungen für den Einsatz einer präoperativen Radiatio, da hierdurch vitale Tumorzellen abgetötet werden und das Risiko einer intraoperativen Verschleppung reduziert wird. Durch eine Verringerung der Tumorgröße erhöht sich die Chance auf eine kurative Resektion und einen Sphinktererhalt. Des Weiteren zeigen die Tumorzellen durch fehlende Narbenbildung in der präoperativen Situation eine erhöhte Strahlensensibilität. Zusätzlich wird präoperativ ein besseres Ansprechen der Tumorzellen auf die Bestrahlung erwartet, da postoperativ durch eine verschlechterte Durchblutung vermehrt hypoxische Verhältnisse im Tumorbett vorliegen. Im Vergleich zur postoperativen Strahlentherapie ist dadurch präoperativ eine geringere Strahlengesamtdosis notwendig, um eine deutliche Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle zu erzielen [Sauer R et al. 2004)]. Zudem wird der präoperative Therapiebeginn nicht, wie die postoperative Therapie, durch eventuelle Wundheilungsstörungen oder Komplikationen verzögert. Zusätzlich kann der Dünndarm im kleinen Becken aufgrund der präoperativen geringen Dünndarmadhärenz durch besondere Lagerungstechniken besser geschont werden um die radiogenen Nebenwirkungen zu reduzieren.

1.3.9 Nachsorge des Rektumkarzinoms

Unabhängig vom Tumorstadium des Rektumkarzinom bzw. erfolgter Therapie ist eine adäquate ärztliche Nachsorge anzustreben. Für 5 Jahre besteht nach kurativer Therapie ein erhöhtes Risiko für Lokalrezidive (3-24 %). Weitere Risiken sind bei 1,5-10% der Patienten die Entwicklung metachroner Zweittumore und zu 25% die Ausbildung von Fernmetastasen [Bulow S et al. (2003), Hermanek Pjr et al. (1999), Eckardt VF et al. (1997), Merkel S et al. (2002)].

Der Nachsorge/Verlaufskontrolle nach kurativer Therapie dienen verschiedene Untersuchungsmethoden [Tab. 11], wie die Bestimmung des CEA im Blut, Sonographie, Röntgen Thorax, Endoskopie [S3-Leitlinie (2013)].

Tabelle 11: Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge bei kolorektalen Karzinomen UICC II oder III.

Untersuchung	Monate							
	3	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA		x	x	x	x	x	x	x
Koloskopie		x *	x1					x1
Abdomensonographie 2		x	x	x	x	x	x	x
Sigmoidoskopie (Rektoskopie) 3		x	x	x	x			
CT 4	x							
Röntgen			x		x	x	x	x

x = Untersuchung erfolgt

** wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt ist*

1 bei unauffälligem Befund (kein Adenom, kein Karzinom) im Verlauf alle 5 Jahre.

2 Eine Metaanalyse ergab einen Vorteil für ein bildgebendes Verfahren zum Nachweis von Lebermetastasen in der Nachsorge. Aus diesem Grund entschied sich die Expertenkommission, das einfachste und kostengünstigste Verfahren anzuwenden.

3 Nur bei Rektum-Ca ohne neoadjuvante oder adjuvante RCT.

4 Nur bei Rektum-Ca 3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (OP bzw. adjuvante Strahlen-/Chemotherapie) als Ausgangsbefund. Ansonsten derzeit keine Empfehlung zu regelmäßigen CT-Untersuchungen bei asymptomatischen Patienten in der Nachsorge

Bei Patienten mit einem Rektumkarzinom im Stadium UICC I und nach R0-Resektion ist bei erwiesener günstiger Prognose und geringer Rezidivrate eine regelmäßige Nachsorge nicht indiziert. Im Einzelfall (Invasion perikolischer Venen oder intraoperative Tumoreröffnung) kann hier eine Nachsorge durch die alleinige Bestimmung des CEA erfolgen. Das CEA sollte engmaschig alle sechs Monate für mindestens zwei Jahre bestimmt werden. Bei Nachweis erhöhter CEA-Werte ist eine weitere Diagnostik einzuleiten [Duffy MJ et al. (2003)].

Nach R0-Resektion eines rektalen Karzinoms im Stadium UICC II und III sind regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen indiziert. Sie beinhalten bis zum fünften postoperativen Jahr einmal jährlich eine Röntgen-Thorax-Untersuchung, des Weiteren nach sechs Monaten, nach einem Jahr sowie bei hier unauffälligem Befund im Anschluss alle fünf Jahre, eine komplette Koloskopie zur Früherkennung von Zweittumoren oder Rezidiven.

Nur beim Rektumkarzinompatienten vom UICC-Stadium II und III, die keine neoadjuvante oder adjuvante RCT erhielten, sind zusätzliche Sigmoidoskopien durchzuführen [S3-Leitlinie (2013), Wang T et al. (2009)]. Nach R1-Resektionen oder einem intraoperativen Tumoreinriss ist von einem hohen Lokalrezidivrisiko auszugehen, was eine postoperative RCT begründet. Nach palliativer R2-Resektion sind programmierte Nachsorgeuntersuchungen nicht erforderlich, jedoch sollten sich Patienten mit einem Rektumkarzinom im Stadium UICC IV und kurativer Metastasentherapie einer programmierten Nachsorge unterziehen [S3-Leitlinie (2013)].

2 Fragestellung und Zielsetzung

Bei steigender Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten sowie altersabhängiger Zunahme der Inzidenz der Tumorerkrankung bei beiden Geschlechtern nimmt daher auch die Häufigkeit des Rektumkarzinoms zu. Die verbesserte Diagnostik, neue Therapieverfahren bzw. die stetige Verbesserung der Behandlung von Patienten mit Rektumkarzinomen hat mittlerweile zu einer erhöhten Anzahl an Langzeitüberlebenden geführt. Somit ist die postoperative Lebensqualität (LQ) dieser Patienten ein zunehmend wichtiger Qualitätsfaktor im klinischen Alltag und in der Chirurgie des Rektumkarzinoms.

Demgegenüber steht jedoch das nicht unerhebliche Nebenwirkungspotential onkologischer Therapien. Verbesserte Behandlungsverfahren in der Onkologie bedeuten daher nicht automatisch einen Nutzen für den Patienten. So sind u.a. die Auswirkungen intensivierter multimodaler- und chirurgischer Therapien auf das onkologische Langzeitergebnis bisher nicht ausreichend untersucht worden. Damit gewinnt die Verbesserung des posttherapeutischen physischen, psychischen, mentalen und sozialen Wohlbefindens dieser Patienten zunehmend an Bedeutung und rückt in das wissenschaftliche Interesse.

Aus diesem Grund beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit dem Vergleich verschiedener Behandlungsmethoden von Rektumkarzinompatienten. Dabei wurde eine Gruppe nach neoadjuvanter intensivierter Radiochemotherapie gegen eine lediglich operierte Gruppe, welche weder vor- noch nachbestrahlt wurde verglichen.

Hierbei standen folgende Fragen im Fokus der Untersuchungen:

1. Gibt es im langfristigen Vergleich beider Gruppen signifikante Unterschiede in der LQ?
2. Welche Auswirkungen auf die LQ sind aufgetreten?
3. Ist die Anzahl an Komplikationen/Einschränkungen der LQ in der Gruppe der mit einer intensivierten neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelten Patienten höher als in der lediglich operierten Gruppe?
4. Verändert sich langfristig die Kontinenzleistung intensiviert neoadjuvante therapierter Patienten im Vergleich zur lediglich operierten Gruppe?
5. Bestehen Unterschiede in der Patientencharakteristik hinsichtlich Alter, Geschlecht und Komorbidität zwischen beiden Kollektionen?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die Grundlage der vorliegenden Arbeit bildet ein Kollektiv von insgesamt 384 Patienten, die sich im Zeitraum zwischen Januar 2000 und Dezember 2009 in der chirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock der radikalen OP eines Rektumkarzinom unterzogen und in einer Datenbank dokumentiert wurden. Als Rektumkarzinome wurden Adenokarzinome des Rektums mit einem aboralen Rand zwischen 0 und 16 cm ab der Anokutanlinie definiert, gemessen mit einem Rektoskop. Es wurde unterschieden zwischen Karzinomen des unteren Drittels (0 bis <6cm), mittleren Drittels (6 bis < 12 cm) und des oberen Drittels (12 bis 16cm). Alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten erhielten eine komplette TME und eine maschinell angefertigte Anastomose in Doppelstapling-Technik.

Entsprechend der Leitlinie der AWMF bestand die Indikation zur Durchführung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie bei allen T3/T4 und/oder nodal positiven Tumoren des unteren und mittleren Rektumdrittels sowie allen T4 Tumoren des oberen Rektumdrittels. In unserer Einrichtung erhielten somit 138 Patienten im Untersuchungszeitraum eine neoadjuvante RCT des Rektumkarzinoms, 122 davon wurden mit einer intensivierten neoadjuvanten RCT behandelt. Sie erhielten über 31 Tage eine Therapie aus einer lokalen Bestrahlung und Chemotherapie. Welche sich zusammensetzte aus einer Kombination aus kontinuierlich appliziertem 5-FU (25 mg/m^2 pro Tag) über 31 Tage, Irinotecan einmal wöchentlich für insgesamt 6 Wochen (40 mg/m^2 und von 2002 an 60 mg/m^2 in den Wochen 1, 2, 4 und 5) sowie einer lokalen Bestrahlung fünf Tage pro Woche mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis zu einer kumulativen Dosis von 50,4 Gy (die letzten drei Dosen wurden reduziert). Vom Februar 2002 an wurde 5-FU durch Capecitabine in einer Dosierung zwischen 1000 und 1650 mg/m^2 pro Tag ersetzt. Die Dosis der Bestrahlung wurde nicht mehr reduziert und die kumulative Dosis betrug 55,8 Gy.

Im Januar 2012 wurden alle lebenden Patienten angeschrieben und es wurden der Cleveland Clinic Incontinence Score nach Wexner, der QLQ30 und QLQ-CR29 erfragt. Die Patienten die im Verlauf bereits eine Inkontinenztherapie erhalten hatten, oder zum Zeitpunkt der Befragung gerade erhielten, wurden ausgeschlossen. Zur Auswertung der Studie wurde das Patientenkollektiv der Interventionsgruppe (Patienten die eine intensivierte neoadjuvante

Therapie erhielten) mit einer Kontrollgruppe (Rektumkarzinompatienten mit alleiniger OP, die weder prä- noch postoperativ behandelt wurden) verglichen. Aus dem Rücklauf der Fragebögen wurde der Wexner-Inkontinenzscore sowie die Funktions- und Symptomsskalen der Lebensqualitätsfragebögen errechnet.

3.2 Lebensqualität- und Inkontinenz Fragebögen (EORTC-QLQ-C30, Zusatzbogen QLQ-CR29)

Es wurden alle lebenden Patienten die aufgrund eines Rektumkarzinoms mit einem lokal radikalen Eingriff behandelt wurden, angeschrieben und mittels des EORTC-QLQ-C30, des Zusatzbogen QLQ-CR29 [Anhang 8.2] sowie des Cleveland Clinic Incontinence Score nach Wexner [Anhang 8.1], zu ihrer LQ sowie ihrer Kontinenzsituation befragt.

Der EORTC-QLQ-C30 Fragebogen ist allgemein krebsspezifisch, wird als Selbstbefragung durchgeführt und kann für alle onkologischen Patienten verwendet werden. Diese Fragebögen, deren Ausfüllzeit in der Regel nicht mehr als 10 bis 15 Minuten beträgt, sind relativ kurz und somit für ältere Patienten leicht zu handhaben. Der Fragebogen enthält mehrere Skalen sowie verschiedene Einzelitems: körperliche Probleme, Rollenprobleme, Emotionale Probleme, Kognitive Probleme, Soziale Probleme, Müdigkeit und Schmerz. Das Kernmodul besteht aus 30 Fragen, in dem 8 Bereiche der LQ erfasst werden, 3 Symptomsskalen und 5 Funktionsskalen sowie eine Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus und 4 Einzelitems zur Erfassung spezifischer Problembereiche.

Tabelle 12: Struktur des EORTC QLQ C-30 V.3

Funktionsskalen	Gelistete Fragen	Antwortskalierung
Körperliche Funktion	5 Fragen	4-teilig
Rollenfunktion	2 Fragen	4-teilig
Emotionale Funktion	4 Fragen	4-teilig
Kognitive Funktion	2 Fragen	4-teilig
Soziale Funktion	2 Fragen	4-teilig
Allgemeine Lebensqualität	2 Fragen	4-teilig
Symptomskalen		
Erschöpfung	3 Fragen	4-teilig
Übelkeit/Erbrechen	2 Fragen	4-teilig
Schmerz	2 Fragen	4-teilig
Einzelelemente		
Einzelfragen	6 Fragen	4-teilig
Gesamt	30 Fragen	

Der EORTC QLQ-CR29 stellt das Zusatzmodul des EORTC QLQ-C30 dar und ist krankheitsspezifisch auf die Lebensqualität von Patienten mit kolorektalen Karzinomen ausgerichtet. Er umfasst 29 Fragen, die Symptome und Nebenwirkungen der Behandlung, aber auch soziale Funktionen, das eigene Körperbild und die Sexualität abbilden. Wie beim QLQ-C30 werden auch beim Zusatzmodul QLQ-CR29 bei der Auswertung aus den einzelnen Fragen und deren Antworten verschiedene Skalen gebildet: 1 Multifunktionsskala, 4 Einzelfunktionen, 3 Symptomskalen und 15 Einzelsymptome [Anhang 8.2].

Beide Fragebögen versuchen einen körperlichen, emotionalen, sozialen und kognitiven Anteil der gesundheitsbezogenen LQ zu beschreiben. Die Antworten zu den einzelnen Elementen fließen in eine Formel ein, mit deren Hilfe sich der Richtwert einer Subskala berechnen lässt

[Fayers PM et al. (1995)]. Die Berechnung der Subskalen erfolgt in der Weise, dass die Einzelwerte jeder Subskala aufsummiert und durch die Anzahl der Elemente der jeweiligen Skala dividiert werden:

$$\text{Raw Score (Rohwert)} = \text{RS} = (\text{I1} + \text{I2} \dots + \text{In}) / n$$

Die Fragebogenwerte werden dann auf eine Skala von 0 bis 100 Punkte transformiert. Bei den Funktionsskalen ist 100 der beste, bei den Symptomskalen ist 100 der schlechteste Wert. So zeigen hohe Werte bei den Funktionsskalen und der globalen LQ eine gute Funktion und gute LQ an. Im Gegensatz dazu stehen hohe Werte bei den Symptomskalen oder Einzelsymptomen für mehr Symptome, mehr Probleme und eine schlechte LQ.

Der Cleveland Clinic Incontinence Score nach Wexner [Tabelle 13] erfasst in 5 Fragen das Ausmaß und die Art der analen Inkontinenz (Frequenz von festem, flüssigem und gasförmigem Stuhlverlust, und das Tragen von Vorlagen/Einlagen) und berücksichtigt zudem noch die Beeinträchtigung des Lebensstils/Grad der sozialen Einschränkung. Bei fehlender Inkontinenz werden 0 Punkte vergeben, Selten/weniger als einmal pro Monat = 1 Punkt, Manchmal/weniger als einmal pro Woche = 2 Punkte, Meistens/jede Woche einmal bis mehrmals, aber nicht jeden Tag = 3 Punkte, Immer/einmal oder mehrmals am Tag = 4 Punkte. Die Punkte in den einzelnen Rubriken werden zusammengezählt. Insgesamt hat ein Patient mit 0 Punkten keine Stuhlinkontinenz und ist mit 20 Punkten vollständig stuhlinkontinent

Tabelle 13: Cleveland Clinic Incontinence Score nach Wexner

	Niemals	Selten	Manchmal	Meistens	Immer
Nicht halten können von festem Stuhl	0	1	2	3	4
Nicht halten können von dünnerem Stuhl	0	1	2	3	4
Nicht halten können von Gasen	0	1	2	3	4
Tragen von Einlagen/Vorlagen	0	1	2	3	4
Beeinträchtigung des Lebensstils	0	1	2	3	4

3.3 Fehlende Antworten

Beim Ausfüllen der Fragebögen kommt es vor, dass der Patient nicht alle Fragen beantwortet. Als mögliche Ursache kommt in Betracht, dass der Patient in der Zeile verrutscht oder die Frage schlichtweg übersieht. Eine andere Möglichkeit ist, dass eine bestimmte Frage als unangebracht oder unangenehm empfunden wird und wissentlich nicht beantwortet wird. Dies trifft insbesondere auf die Fragen nach der Sexualität im QLQ-CR29 zu. In diesem Falle hat die EORTC eine elegante Lösung vorgegeben. Werden mindestens die Hälfte der Fragen innerhalb einer Skala beantwortet, so wird für die fehlenden Antworten angenommen, dass sie die gleichen Werte erreichen wie die Durchschnittswerte der vorhandenen Antworten.

3.4 Statistik

Alle protokollierten Daten wurden zur weiteren Auswertung in eine SPSS®-Datenbank (Statistical Package of the Social Sciences) übertragen. Sie umfassen unter anderen detaillierte Angaben zur applizierten Therapie, Angaben zur OP (Stomarückverlagerung und Stomaanlage), zum Therapieerfolg und zur letzten bekannten Nachsorgeuntersuchung oder einem eventuell eingetretenen Todesfall.

Unter Verwendung des SPSS - Programms für Windows in der Version 15.0 erfolgte die Datenanalyse. Hierbei wurden die Werte in den Kreuztabellen und die Häufigkeiten kategorialer Variablen mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test oder, wenn angemessen, mit dem exakten Fisher-Test verglichen. Ergebnisse mit einem p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse der Analyse

4.1 Patientenkollektiv

Das Patientengut (384 Personen) [Tab. 14, 15] besteht aus allen unter kurativer Intention behandelten Patienten und den im Rahmen eines palliativen Therapieansatzes lokal radikal operierten Patienten. Von diesen erhielten 122 Personen eine intensivisierte neoadjuvante Langzeit-RCT.

Tabelle 14: Aufteilung des gesamten Patientengutes von 384 Patienten

Gesamtpatientengut	(Gesamt / Prozent)
	384 (100%)
Verstorben (zum Zeitpunkt der Untersuchung)	175 (45,65%)
am Leben (zum Zeitpunkt der Untersuchung)	209 (54,40%)
■ von 384 Patienten keine neoadjuvante Therapie erhalten	246 (64,10%)
▪ von den 246 Patienten verstorben	121 (49,20%)
▪ von den 246 Patienten am Leben	125 (50,80%)
■ von 384 Patienten neoadjuvante Therapie erhalten	138 (35,90%)
▪ davon intensivisierte neoadjuv. Langzeit-RCT erhalten	122 (31,77%)
▪ von den 138 Patienten verstorben	54 (39,10%)
▪ von den 138 Patienten am Leben	84 (60,90%)

Tabelle 15: Aufteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten

Patientengut	(Gesamt/Prozent)
Anzahl der Patienten die auf den Fragebogen geantwortet haben	31 (100%)
▪ - davon intensiviert neoadjuvant therapierte Patienten	16 (51,6%)
▪ - davon postoperative RCT	7 (22,6%)
▪ - Patienten mit weder prä- noch postoperativer RCT	8 (28,8%)

Die Anzahl der Patienten, die in die Studie und Auswertung mit einbezogen werden konnten, war limitiert durch Todesrate, einer primären Extirpation bzw. Diskontinuitätsresektion, einer fehlenden Stomarückverlagerung, einer bereits laufenden Inkontinenztherapie oder einer fehlenden Rücksendung der Fragebögen. In die Auswertung kamen somit nur 31 Personen. Aus dieser Gruppe wurden weitere 7 Patienten nicht weiter in die Auswertung mit einbezogen, da sie eine postoperative RCT erhalten hatten, so dass 16 Patienten nach intensivierter neoadjuvanter RCT mit 8 weder prä- noch postoperativ bestrahlten Patienten verglichen werden konnten. Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten erhielten eine komplette TME und eine maschinell angefertigte Anastomose in Doppelstapling-Technik.

4.2 Nachbeobachtungszeitraum

Der Nachbeobachtungszeitraum war bei der Interventionsgruppe (neoadjuvant behandelte Patienten) um 9,6 Monate kürzer als bei der Kontrollgruppe (weder prä- noch postoperativ behandelte Patienten) [Tab. 16].

Tabelle 16: Nachbeobachtungszeitraum im Patientenkollektiv der Studie

	Gesamtkollektiv in % (n=24)	Interventionsgruppe in % (n=16)	Kontrollgruppe in % (n=8)	p
Zeit nach TAR (Monate)	59,5	56,3	65,9	0,381

4.3 Lebensalter und Geschlechtsverteilung

Die Interventionsgruppe war im Durchschnitt um 6,8 Jahre jünger als die Kontrollgruppe [Tab. 17].

Tabelle 17: Lebensalter im Patientenkollektiv der Studie

	Gesamtkollektiv in Jahren (n=24)	Interventionsgruppe in Jahren (n=16)	Kontrollgruppe in Jahren (n=8)	p
Lebensalter	64,8	62,5	69,3	0,004

Sowohl in der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten, als auch in der Vergleichsgruppe zeigte sich bezüglich der Geschlechterverteilung (Verhältnis: weiblich/männlich) ein Ungleichgewicht zugunsten des männlichen Geschlechtes. So verzeichnete die Interventionsgruppe 25% Frauen und 75% Männer. Daraus ergab sich ein Verhältnis von 1:3,8. Die Kontrollgruppe ergab eine Geschlechterverteilung von 1:7, was 12,5% Frauen und 87,5% Männern entspricht [Tab. 18].

Tabelle 18: Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv

Geschlechtsverteilung	Gesamtkollektiv in % (n=24)	Interventionsgruppe in % (n=16)	Kontrollgruppe in % (n=8)	p
weiblich : männlich	1:3,8	1:3	1:7	0,631

4.4 Nebenerkrankungen

Abbildung 3 zeigt im Überblick die häufigsten nicht chirurgischen Begleiterkrankungen im Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen. Die Rate an Nebenerkrankungen unterscheidet sich lediglich in Bezug auf den arteriellen Hypertonus ($p=0,022$) und kardiovaskuläre Erkrankungen ($p=0,036$) signifikant.

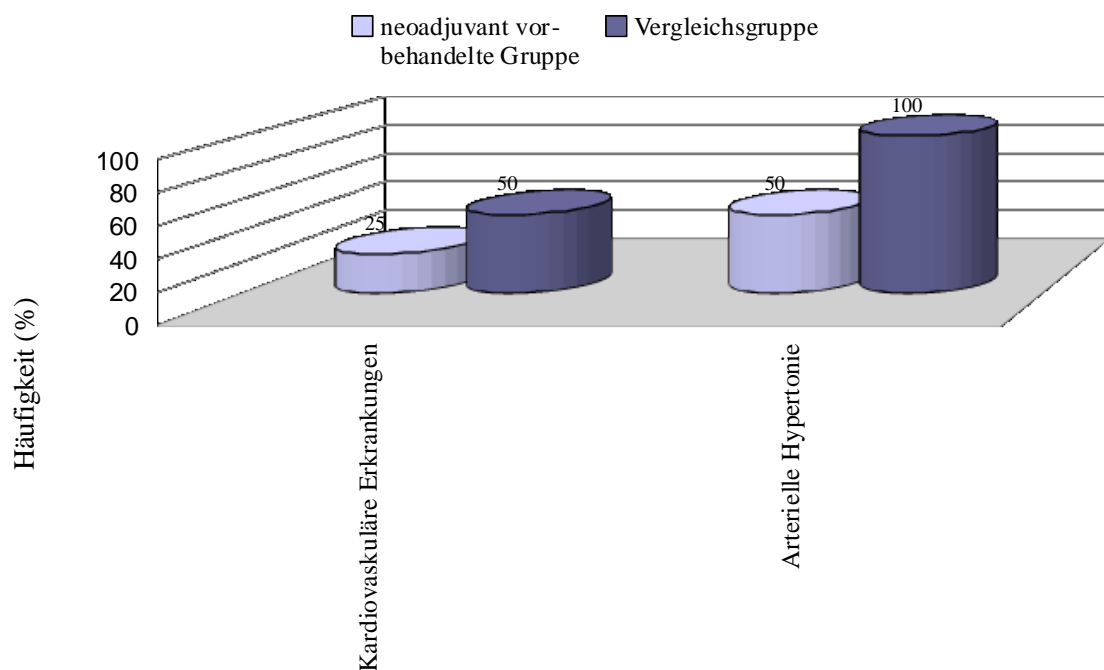


Abbildung 3: Nebenerkrankungen der Patienten

Keine signifikanten Unterschiede der Nebenerkrankungen zeigten sich bei den pulmonalen, renalen und endokrinen Begleiterkrankungen [Tab. 19].

Tabelle 19: *Prozentuales Auftreten der häufigsten Nebenerkrankungen im Patientenkollektiv*

Begleiterkrankungen	Gesamtkollektiv in % (n= 24)	Interventionsgruppe in % (n=16)	Kontrollgruppe in % (n=8)	p
Nebenerkrankung	91,7	87,5	100,0	0,536
Lungenerkrankungen	8,3	6,3	12,5	1,000
Nierenerkrankung	8,3	6,3	12,5	1,000
Diabetes mellitus	25,0	25,0	25,0	1,000

Im Hinblick auf die ASA-Klassifikation, welche das perioperative Risiko in fünf verschiedene Gruppen einteilt, liegt der Durchschnitt bei 2,4 [Tab. 20].

Tabelle 20: *Perioperatives Risiko der Patienten (ASA-Klassifikation)*

ASA-Klassifikation	Gesamtkollektiv in % (n= 24)	Interventionsgruppe in % (n=16)	Kontrollgruppe in % (n=8)	p
Durchschnitt	2,4	2,5	2,3	0,441

ASA 1: Normaler, gesunder Patient, ASA 2: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung ohne Einschränkungen, ASA 3: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung und deutlicher Beeinträchtigung, ASA 4: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist, ASA 5: Moribunder Patient. Tod innerhalb von 24h mit oder ohne OP wahrscheinlich, ASA 6: gestorbener Patient mit festgestelltem Hirntod, Organspender.

4.5 Tumorhöhe

Tabelle 21 zeigt das Auftreten der Rektumkarzinome in Abhängigkeit von der Höhe. Bei der Interventionsgruppe lag die Mehrzahl der Karzinome im unteren Rektumdrittel, bei der Kontrollgruppe im mittleren Rektumdrittel.

Tabelle 21: Tumorlokalisation im Patientenkollektiv

	Gesamtkollektiv in % (n=24)	Interventionsgruppe in % (n=16)	Kontrollgruppe in % (n=8)	p
Lokalisation				0,667
Oberes Rektum	0	0	0	
Mittleres Rektum	50,0	43,8	62,5	
Unteres Rektum	50,0	56,3	37,5	
Tumorphöhe (in cm)	5,9	5,9	5,9	1,000

4.6 Tumorstadium und Infiltrationstiefe

Die Angaben des Tumorstadiums im Gesamtkollektiv erfolgten nach der Stadieneinteilung der UICC. In der Interventionsgruppe kamen vom UICC Stadium 0 bis zum UICC Stadium IV alle Tumorstadien vor, wohingegen in der Kontrollgruppe lediglich niedriggradige Tumorstadien (UICC I) vorkamen. Somit lag das Tumorstadium bei der Interventionsgruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe [Tab. 22].

Tabelle 22: UICC Tumorstadium im Patientenkollektiv

	Gesamtkollektiv in % (n=24)	Interventionsgruppe in % (n=16)	Kontrollgruppe in % (n=8)	p
UICC - Stadium				0,038
0	12,5	18,8	0	
I	54,2	31,3	100	
II	4,2	6,3	0	
III	20,9	31,3	0	
IV	8,3	12,5	0	

Auch die Infiltrationstiefe der neoadjuvant behandelten Rektumkarzinome in der Interventionsgruppe lag mit einer TNM-Infiltrationstiefe bis in die Subserosa oder in das perirektale Fettgewebe / (y) T3 bei fast der Hälfte dieser Patienten deutlich höher als in der Kontrollgruppe. Diese zeigte bei ca. der Hälfte der Patienten nur eine maximale TNM-Infiltrationstiefe in die Muscularis propria von / (y) T2 [Tab. 23].

Tabelle 23: TNM Infiltrationstiefe im Patientenkollektiv der Studie

	Gesamtkollektiv in % (n=24)	Interventionsgruppe in % (n=16)	Kontrollgruppe in % (n=8)	p
TNM-Infiltration (pT)				0,073
y T0	12,5	18,8	0	
(y) T1	20,9	6,3	50	
(y) T2	37,5	31,3	50	
(y) T3	29,2	43,8	0	
(y) T4	0	0	0	

4.7 Filialisierung

In der Interventionsgruppe wurden im Durchschnitt mehr LK entnommen und untersucht, jedoch ohne Erreichen des Signifikanzniveaus. Bei der Kontrollgruppe war keine LK-Metastasierung nachzuweisen [Tab. 24].

Tabelle 24: TNM Lymphknotenmetastasierung im Patientenkollektiv der Studie

	Gesamtkollektiv in % (n=24)	Interventionsgruppe in % (n=16)	Kontrollgruppe in % (n=8)	p
Durchschnittliche Anzahl der untersuchten LK	16,8	17,2	15,9	0,675
(y) N0	71	56,3	100	
(y) N1	16,7	25	0	
(y) N2	12,5	18,8	0	
LK-Metastasen (pN)				0,068

Ein neoadjuvant behandelter Patient entwickelte im Verlauf des Untersuchungszeitraumes eine Fernmetastasierung, an der er nach der Befragung verstarb. Ein Patient dieser Gruppe erhielt synchron eine Leberresektion, ein weiterer eine metachrone Resektion von Metastasen.

4.8 Operation

Alle Operationen wurden bei den Patienten elektiv durchgeführt. In der Interventionsgruppe konnte bei einem Patienten nur eine R1- und bei einem weiteren lediglich eine R2-Resektion durchgeführt werden. In der Kontrollgruppe wurde bei allen Patienten eine R0-Resektion durchgeführt. Ein Lokalrezidiv trat in beiden Gruppen nicht auf [Tab. 25].

Tabelle 25: Radikalität der OP im Patientenkollektiv der Studie

	Gesamtkollektiv in % (n=24)	Interventionsgruppe in % (n=16)	Kontrollgruppe in % (n=8)	p
R-Status (incl. UICC IV)				0,558
R0	91,7	87,5	100	
R1	4,2	6,3	0	
R2	4,2	6,3	0	
Metachrone Resektion von Metastasen - anschließend R0		100 (1 Patient)		

4.9 Anastomoseninsuffizienz und postoperative Komplikationen

Postoperativ kann es zu chirurgischen Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen, Wundinfekten oder Wundheilungsstörungen kommen. Aber auch nichtchirurgische Komplikationen wie Pneumonien, Harnwegsinfekte oder kardiopulmonale Ereignisse treten auf. Diese Komplikationsraten zeigen sich innerhalb der ersten 30 Tage nach OP in beiden Patientengruppen identisch. [Tab. 26]

Tabelle 26: Häufigkeit des Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz bei tiefer anteriorer Rektumresektion (TAR)

	Gesamtkollektiv in % (n=24)	Interventionsgruppe in % (n=16)	Kontrollgruppe in % (n=8)	p
Anastomosen- insuffizienz bei TAR	12,5	12,5	12,5	1,000

4.10 Nachsorge/Befragung

4.10.1 Wexner Score

Die nicht vorbehandelten Patienten haben im Vergleich zu den neoadjuvant vorbehandelten Patienten eine signifikant bessere Kontinenzleistung. Ausgedrückt wird dies durch den niedrigeren Wexner-Inkontinenzscore von 7,8 in der Kontrollgruppe. Im Vergleich dazu zeigt die neoadjuvant behandelte Interventionsgruppe einen Wexner Inkontinenzscore von 12,4 Punkten was ein deutliches Signifikanzniveau von $p=0,002$ ergibt [Abb. 4].

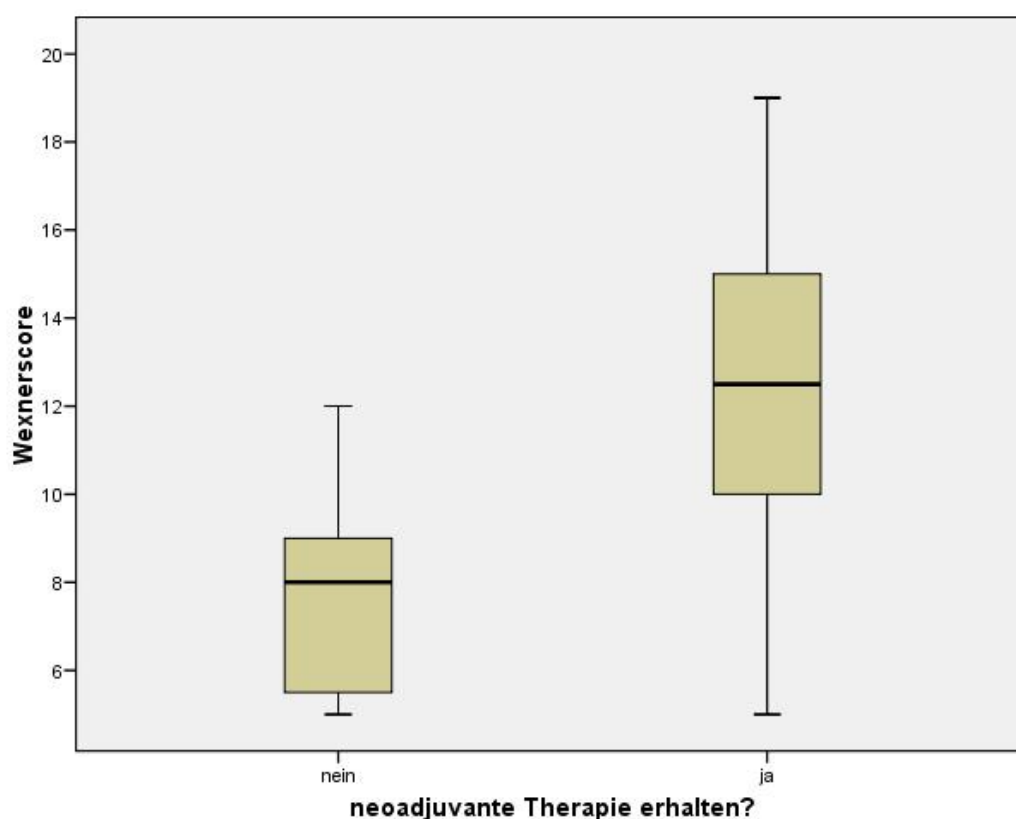


Abbildung 4: Unterschied der Signifikanzen beider Patientengruppen ($p=0,002$)

4.10.2 Ergebnisse der EORTC QLQ-C30 und QLQ-C29 Fragebögen

Der Vergleich bzw. die Ergebnisse der zurückgesendeten Fragebögen der Funktions- und Symptomskalen des EORTC-Fragebogens QLQ-C30 und QLQ-CR29 sind in den Tabellen 27, 28, 29 und 30 zusammengefasst. In allen Funktionsskalen [Tab. 27, 28] schneidet die Kontrollgruppe im Vergleich zu den neoadjuvant therapierten Patienten besser oder gleich gut

ab. Hervorzuheben sind im QLQ30-Fragebogen die signifikant bessere globale LQ, Rollenfunktion, emotionale Funktion sowie die soziale Funktion [Tab. 27].

Tabelle 27: Ergebnisse der Funktionsskalen des QLQ30 - Fragebogens

Funktionsskalen (100 ist am besten)	Gesamt-kollektiv in % (n= 24)	Interventionsgruppe in % (n=16)	Kontrollgruppe in % (n=8)	p
Globale LQ	59,0	53,1	70,8	0,028
Emotionale Funktion	72,2	65,1	86,5	0,037
Kognitive Funktion	73,3	77,1	87,5	0,220
Soziale Funktion	57,2	44,4*	81,3	0,008
Rollenfunktion	70,2	61,5	87,5	0,020
Angst	76,4	74,0	81,3	0,436
Körperbild	76,9	75,7	79,4	0,722

* = 15

Der speziell zur Erfassung der Lebensqualität beim kolorektalen Karzinom eingesetzte EORTC QLQ-CR29 Fragebogen zeigte, wie schon der QLQ30-Fragebogen, dass das Vergleichskollektiv der weder prä- noch postoperativ behandelten Patienten besser abschnitt als die Interventionsgruppe der neoadjuvant vorthapierten Patienten. Lediglich das sexuelle Interesse ist hier nicht signifikant vermindert [Tab. 28].

Tabelle 28: Ergebnisse der Funktionsskalen des QLQ29 – Fragebogen

Funktionsskalen	Gesamtkollektiv in % (n= 24)	Interventionsgruppe in % (n=16)	Kontrollgruppe in % (n=8)	p
Körperliche Funktion	80,3	75,0	90,8	0,106
Sexuelles Interesse	54,2	56,3	50,0	0,613

Wie schon bei den Funktionsskalen schlossen die neoadjuvant therapierten Patienten bei den Symptomskalen [Tab. 29 und 30] schlechter ab, wobei das Signifikanzniveau lediglich in Bezug auf die Diarrhöe, Schmerzen und Schlafstörungen erreicht wird [Tab. 29]. Tendenziell zeigte sich jedoch in Bezug auf Hautprobleme und Haarausfall ein höherer Leidensdruck der vorbehandelten Patientengruppe.

Tabelle 29: Ergebnisse der Symptomskalen des QLQ30 - Fragebogens

Symptomskalen	Gesamtkollektiv in % (n= 24)	Interventionsgruppe in % (n=16)	Kontrollgruppe in % (n=8)	p
Diarrhöe	36,1	50	8,3	0,003
Schmerzen	27,8	38,5	6,3	0,007
Schlafstörung	30,6	39,6	12,5	0,046
Haarausfall	11,1	16,7	0,0	0,056
Hautprobleme	42	53,3*	20,8	0,069
Geschmacksprobleme	15,3	20,8	4,2	0,094
Verstopfung	20,8	27,1	8,3	0,096
Übelkeit und Erbrechen	7,7	11,5	0,0	0,119
Finanzielle Probleme	30,6	37,5	16,7	0,145
Müdigkeit/Fatigue	31	36,1	20,8	0,214
Appetitmangel	9,7	12,5	4,2	0,266
Mundtrockenheit	23,6	25,0	20,8	0,677

*n=15

Die Symptomskalen des QLQ29-Fragebogen berücksichtigen für das Rektumkarzinom spezifische Symptome wie z.B. Stuhlinkontinenz, Miktionsprobleme, Unterleibsbeschwerden, Gesäßschmerzen, Blähungen sowie Impotenz. So traten im Vergleich zur Kontrollgruppe bei der Interventionsgruppe tendenziell häufiger Probleme der Potenz sowie Blähungen auf, das Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ wurde bei keinem der aufgeführten Punkte erreicht [Tab. 30].

Tabelle 30: Ergebnisse der Symptomskalen des QLQ29 – Fragebogens

Symptomskalen	Gesamtkollektiv (n= 24)	Interventionsgruppe (n=16)	Kontrollgruppe (n=8)	p
geblähtes Abdomen	37,5	43,8	25	0,201
Impotenz	53,3	61,5 ^{\$}	38,1 [%]	0,262
Defäkationsprobleme	30,1	31,7*	27,1	0,517
Miktionsprobleme	34,8	37,0*	30,6	0,518
Fäkale Inkontinenz	44,2	45,6*	41,7	0,799
Abdominalschmerzen	18,9	23,0*	11,1	0,084

*n=15, \$n=13, %n=7, §n=2

5 Diskussion

Beim Rektumkarzinom bestand die Standardtherapie lange aus der operativen Tumorresektion und einer postoperativen RT. Dank der postoperativen RT kam es im Vergleich zur alleinigen OP zu einer signifikanten Verringerung der Lokalrezidivrate (NSABP Trial R-01) [Fisher B et al. (1988)]. Eine weitere Metaanalyse mit 2157 Patienten zeigte ebenfalls eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate sowie eine Verringerung der krankheitsspezifischen Sterberate um 4,6% nach adjuvanter RT [Colorectal Cancer Collaborative Group (2001)]. In Laufe der Zeit rückten zunehmend neoadjuvante Therapiemöglichkeiten in den Fokus. Eine Untersuchung des Swedish Rectal Cancer Trials zeigte, dass bei Patienten die unmittelbar vor OP mit einer präoperativen Kurzzeit-RT behandelt wurden eine bessere lokale Tumorkontrolle und eine bessere Überlebensrate (38% vs. 30%) als bei alleiniger OP bestand [Folkesson J et al. (2005)]. Die Studie des Dutch Trials, die ebenfalls Kurzzeit-RT und die alleinige Operation miteinander verglich, zeigte ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens und der Lokalrezidivrate [Kapiteijn E et al. (2001)]. Heutzutage ist bei Patienten mit einem Rektumkarzinom in den UICC- Stadien II und III die neoadjuvante RT oder RCT indiziert [S3-Leitlinie (2013)]. Des Weiteren konnte die Rate an Komplettremissionen sowie eine hohe Tumorregression durch das Hinzufügen eines weiteren Zytostatikums zur neoadjuvanten RCT erhöht werden [Weiss C et al. (2010), Rödel C et al (2010), Hacker U et al. (2010), Koerberle D et al. (2008)]. So wurde an der Universitätsmedizin Rostock – wie auch an vielen weiteren Institutionen – ein Irinotecan- oder Oxaliplatin-haltiges Protokoll für eine intensivierte neoadjuvante RCT eingeführt [Voelter V et al. (2006), Rödel C et al. (2007), Chitapanarux I et al. (2008), Rödel C et al. (2009), Klautke G et al. (2006), Klautke G et al. (2007), Dionisi F et al. (2011)].

Die neoadjuvante Therapie hat jedoch keinen Einfluss auf das tumorbedingte Überleben und die Fernmetastasierungsrate [Hida J et al. (1997), Prall F et al. (2006), Hartley A et al. (2005)]. Aktuell gibt es nur wenige Studien die sich mit den langfristigen Auswirkungen der neoadjuvanten RCT auf die Kontinenz und LQ beschäftigen [Braendengen M et al. (2011), Bruheim K et al. (2010)]. Insbesondere die Auswirkungen einer intensivierten neoadjuvanten RCT mit Einbeziehung eines zweiten chemotherapeutischen Medikamentes wird noch untersucht. Bezüglich des histopathologischen Tumoransprechens stellte die italienische „STAR-01“ Studie eine signifikant erhöhte Toxizität und keinen Vorteil durch den zusätzlichen Einsatz von Oxaliplatin zu einer neoadjuvanten RCT mit 5-FU und fest [Aschele

C (2011)]. In der französischen ACCORD-12/0405 PRODIGE-2-Studie wurde die alleinige neoadjuvante RCT mit Capecitabine mit einer RCT mit Capecitabine und Oxaliplatin verglichen. Zum einen wurde in dem Therapiearm mit den zwei Agenzien vergleichsweise eine deutlich höhere RT-Dosis verabreicht, zum anderen zeigte sich jedoch ein verbessertes lokales Ansprechen, zusätzlich war die R0-Resektionsrate erhöht [Gerard JP (2010)].

Die Frage dieser Arbeit war es, ob es bei den mit einem intensivierten Therapieschema behandelten Patienten langfristig zu Auswirkungen auf, bzw. zu Beeinträchtigungen des Patienten in Bezug auf die LQ und die Kontinenz kommt. Daher wurde die neoadjuvant intensiviert behandelte Patientengruppe gegen eine lediglich operierte Patientengruppe dezidiert in Bezug auf deren Kontinenzleistung und LQ verglichen.

In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen Januar 2000 und Dezember 2009 wegen eines Rektumkarzinoms kontinenzerhaltend operiert wurden. Aufgrund des langen Intervalls zwischen OP und Befragung ist mit knapp 45% ein erheblicher Anteil der Patienten bereits verstorben. Im Januar 2012 wurden alle lebenden Patienten angeschrieben und es wurden der Cleveland Clinic Incontinence Score nach Wexner, der QLQ30 und QLQ-CR29 erfragt. Ausgeschlossen wurden Patienten die zwischenzeitlich eine Inkontinenztherapie erhalten hatten bzw. gerade erhielten. Aus dem Rücklauf der Fragebögen wurde der Wexner Inkontinenzscore sowie die Funktions- und Symptomskalen der Lebensqualitätsfragebögen errechnet.

Zur Beantwortung der Fragestellung stellte sich die Methodik mittels der durch den Patienten selbst ausgefüllten Fragebögen als geeignete Methode heraus. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in den Ergebnissen. Ein Nachteil war allerdings die kleine Fallzahl der Patientengruppe, die nicht ausreichend ist um dezidierte Handlungen abzuleiten. In Zukunft könnte man daher diese Parameter routinemäßig im Verlauf der Patientenaufnahme/ -behandlung und Nachsorge erfassen und auswerten um eine größere Fallzahl zu gewinnen. Dieses wäre im Rahmen der gesetzlichen Nachsorge nach der Bestrahlung, der Zertifizierung von Darmkrebszentren, oder im Rahmen von freiwilligen Registern möglich.

Wegen der geringen Fallzahl lag der Fokus dieser Arbeit auf den Gruppen mit den voraussichtlich größten Unterschieden und den sich daraus ergebenden Signifikanzen. So wurden lediglich die 16 vor der OP intensiv neoadjuvant therapierten Patienten (Interventionsgruppe) mit den 8 ausschließlich operierten, weder prä- noch postoperativ bestrahlten Patienten (Kontrollgruppe) verglichen.

Die in der vorliegenden Studie ermittelte Altersverteilung des Patientenkollektivs deckt sich mit denjenigen in den meisten Publikationen. Das in der Literatur beschriebene Manifestationsalter des Rektumkarzinoms liegt zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt [Robert Koch Institut (2012-2015)]. Auch in dieser Studie betrug das durchschnittliche Lebensalter 64,8 Jahre. Jedoch war die Kontrollgruppe im Durchschnitt mit 69,3 Jahren um 6,8 Jahre signifikant älter als die neoadjuvant vorbehandelte Interventionsgruppe mit 62,5 Jahren. Möglicher Grund hierfür könnte der aggressivere Therapieansatz bei jüngeren Patienten sein.

In Bezug auf die Geschlechterverteilung hatten Boyle et al. und Langman et al. in ihrem ABC of colorectal cancer im Jahr 2000 eine fast ausgewogene Verteilung beschrieben [Boyle P et al. (2000)]. Auch im Gesamtpatientenkollektiv dieser Studie von 384 Patienten zeigte sich mit einer Verteilung von 1,7 : 1; Mann : Frau, keine signifikante Geschlechterpräferenz. Beim stark selektierten kleinem Patientenkollektiv von letztendlich 24 Patienten (16 intensiviert neoadjuvant vortherapierten und 8 weder prä- noch postoperativ radiochemotherapierten Patienten) stellte sich dagegen eine deutliche männliche Dominanz von 3,8 : 1 ; Mann : Frau da. Somit korrelieren diese Daten eher mit den Ergebnissen der Studien von Imperiale et al. [Imperiale TF et al. (2000)] und Nurten Savas [Savas N et al. (2007)] überein, in denen ebenfalls ein erhöhtes relatives Risiko für das männliche Geschlecht in Bezug auf das Auftreten fortgeschrittener Neoplasien festgestellt wurden. Weitere Publikationen der jüngsten Zeit zeigten, dass Männer offenbar fünf Jahre früher, häufiger und intensiver an Darmkrebs erkranken als Frauen. Die Gründe dafür können vielschichtig sein. Wahrscheinlich liegt es an der Lebensweise. Männer bewegen sich anders, essen anders und beschäftigen sich allgemein weniger mit ihrer Gesundheit. So werden regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen von Männern deutlich weniger akzeptiert, sie überschätzen sich in Bezug auf körperliche Beeinträchtigungen [Sieverding M (2000), Sieverding M (2005)].

Ein weiterer Grund könnten geschlechtsspezifische Unterschiede (z.B. in der Tumorbilogie) sein [Ferlitsch M et al. (2011), Riemann JF et al. (2012)]. In Zukunft ist demnach zu diskutieren ob Männer fünf Jahre früher zur Darmkrebsvorsorge gehen können. Solange hier jedoch keine Sonderrechte vorliegen, sollten Männer die Vorsorgeuntersuchung so früh wie möglich in Anspruch nehmen. Möglich wäre dies durch ein Einladungsverfahren wie beim Brustkrebs-Screening oder durch eine betriebliche Darmkrebsvorsorge. Bewährt hat sich diese Methode bereits beim Chemiekonzern BASF in Ludwigshafen, die seit 2001 eine betriebliche Darmkrebsvorsorge ab dem 46. Lebensjahr anbietet [Webendörfer S (2014)].

Die Komorbidität im eigenen Patientenkollektiv betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme 91,7%. Im Literaturvergleich gaben Lippert und Gastinger [Lippert H et al. (1995)] 1995 eine Komorbidität von 72,2% an. Dagegen beschrieben Riedl und Wiebelt 1995 [Riedl S et al. (1995)] einen Prozentsatz von 33,7%. Hier führt als Komorbidität bei den unspezifischen Nebenerkrankungen [Lippert H et al. (1995), Riedl S et al. (1995)] häufig Herz-Kreislauf-Erkrankungen, gefolgt von chronischen Lungenerkrankungen, renalen Nebenerkrankungen sowie Diabetes mellitus. In dem behandelten Kollektiv dieser Studie war die häufigste Nebenerkrankung mit 66,7% die arterielle Hypertonie, gefolgt von kardiovaskulären Erkrankungen mit 33,3%. Anhand dieser Daten wird deutlich, welche großen Schwankungen zu beobachten sind. Da Komorbiditäten mit zunehmendem Alter gehäuft auftreten, sind die hohen Prozentzahlen der Begleiterkrankungen in Anbetracht des hohen Durchschnittsalters der eigenen Interventions- und Kontrollgruppe sowie der Vergleichsliteratur, wahrscheinlich in direktem Zusammenhang mit dem Patientenalter zu sehen. Entscheidend ist, dass bei der Behandlung einer Erkrankung das Vorliegen der Komorbiditäten mit berücksichtigt wird, da diese den Behandlungserfolg bzw. das Gesamtüberleben entscheidend beeinflussen können. Die durch das steigende Lebensalter bedingte Zunahme an Nebenerkrankungen führt zu einer Einschränkung in der Aktivität und dies führt wiederum zu Beeinträchtigungen in sozialen Bereichen. So konnten auch Schwarz und Hinz in ihrer Studie zeigen, dass sich die Lebensqualität mit steigendem Alter verschlechtert [Schwarz et al. (2001)].

In einer früheren Untersuchung aus unserer Klinik wurde gezeigt, dass sich 6 Monate nach Ileostomarückverlegung keine Unterschiede bezüglich der Kontinenzleistung evaluieren ließen [Pietsch AP et al. (2007)]. Im Vergleich zu dieser frühen Untersuchung haben wir die Patienten jetzt durchschnittlich 5 Jahre nach der Rektumresektion befragt. Dabei war von besonderem Interesse, wie sich die Lebensqualität und die Kontinenz der Patienten zu diesem späten Zeitpunkt entwickelte.

Da unterschiedliche Tumorerkrankungen verschiedene Symptomenkomplexe bzw. Symptome hervorrufen können, ist es von Vorteil, krankheitsspezifische, standardisierte Fragebögen für verschiedene Erkrankungen zu nutzen. Vor allem ist darauf zu achten, dass der Patient die einzelnen Items eines Fragebogens versteht und beantworten kann und die Auswertung der Antworten ein möglichst klares Bild von der empfundenen Lebensqualität des Patienten gibt. So wurden die Patienten, die sich aufgrund eines Rektumkarzinoms einem alleinigen chirurgischen Eingriff unterzogen (Kontrollgruppe) sowie die Patientengruppe, die mittels intensiver neoadjuvanter RCT und anschließender OP (Interventionsgruppe) in dem

Universitätsklinikum Rostock behandelt wurde, mittels der EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-CR29 (Kolorektales Modul) Fragebögen zu ihrer LQ befragt. Die Daten wurden erfasst und ausgewertet. Des Weiteren wurde ihre anale Kontinenz mit dem Clinic Incontinence Score nach Wexner berechnet. Eine Studie zur Anwendbarkeit des EORTC QLQ-CR29 an betroffenen Patienten zeigt, dass der QLQ-CR29 ein valides sowie reliables Instrument mit einer guten Reproduzierbarkeit zur Erfassung der LQ bei Patienten mit kolorektalem Karzinomen ist [Dietzel K (2011)]. Die Funktionsskalen geben Auskunft über die allgemeinen körperlichen Funktionen wie Arbeitsfähigkeit und Einschränkungen im Alltag sowie über emotionale, kognitive und soziale Beeinträchtigungen. Unter vielen heutzutage bekannten Bewertungsverfahren der analen Inkontinenz (Vaizey, Rothenberger, und FIS) hat sich der Wexner Score bewährt. Zum einen ist er für den Patienten einfach zu verstehen und zum anderen werden alle Arten der Inkontinenz, ob flüssiger Stuhl oder das Entweichen von Gasen, gleichwertig beurteilt und gehen zum gleichen Schweregrad in die Beurteilung ein. So zeigt eine Studie der Korean Surgical Society [Moo-Kyung S et al. (2011)] dass der Wexner Score unter den vielen Auswertungsverfahren am besten mit den subjektiven Wahrnehmungen bzw. Empfindungen der Patienten und der klinischen Einschätzung der Inkontinenz korreliert. Somit ist der von Wexner entwickelte Fragebogen [Anhang 8.1] heutzutage das beste diagnostische Mittel zur klinischen Evaluation der Inkontinenz und dient dem Kliniker als ein validiertes Instrument zur Objektivierung der Patientenbeschwerden.

Korrelierend zur einer Studie von Ellert, Lampert und Ravens-Sieberger [Ellert U et al. (2005)] in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im hohen Lebensalter, zeigen auch die signifikant älteren Patienten der Kontrollgruppe häufiger Nebenerkrankungen, so dass zu erwarten gewesen wäre, dass diese Gruppe eine schlechtere LQ haben könnte. Da die Inkontinenz mit steigendem Lebensalter zunimmt wäre ebenfalls eine vermehrte Inkontinenz der im Durchschnitt 6,8Jahre älteren Kontrollgruppe anzunehmen. Dieses bestätigte sich jedoch nicht. Die Analysen haben gezeigt, dass es in dem vorbehandelten kleinen Patientenkollektiv durch die zusätzlich zur OP durchgeführte intensiviertere neoadjuvante RCT zu einer Verschlechterung der LQ sowie der Kontinenzleistung nach der Therapie kommt. Ausgedrückt wurde dies durch den geringeren Inkontinenz Score (Wexner Score) der Kontrollgruppe, welcher mit 7,8 Punkten im Mittel um 4,6 Punkte niedriger lag als bei der Interventionsgruppe der neoadjuvant vorbehandelten Patienten mit 12,4 Punkten. Auch in dem QLQ-C30- und dem QLQ-C29 Fragebogen schnitten die neoadjuvant therapierten Patienten durchweg schlechter ab. So hindern die tumorbedingten Einschränkungen, wie

beispielsweise Schmerzen, Schlafstörungen, Diarrhöe aber auch vermehrte Zukunftsängste und finanzielle Probleme die Patienten daran sich im Alltag zurechtzufinden und ihren Anforderungen in der Gesellschaft gerecht zu werden. Auch die Müdigkeit trat vermehrt bei den neoadjuvant vorbehandelten Patienten auf. Ein ähnlicher Wert ergab sich in beiden Gruppen für die Ausprägung der Stuhlinkontinenz. Die nicht vorbehandelte Kontrollgruppe wies somit eine signifikant bessere globale LQ sowie einen positiveren Ausdruck der sozialen und emotionalen Kompetenz auf. Diese Unterschiede lassen sich nicht durch ein höheres Tumorstadium oder höhere Rezidivhäufigkeit in der Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten Patienten erklären und weisen keinen Zusammenhang mit der Tumorthöhe und Rate der chirurgischen Komplikationen auf.

Da in dieser Studie nur Patienten mit einer Kontinuitätserhaltenen OP untersucht wurden, stellt die Anastomoseninsuffizienz nach TAR die wesentliche postoperative Komplikation dar. Diese trat bei insgesamt 12,5% der Patienten aus dem Gesamtkollektiv auf. Im Literaturvergleich liegt der Prozentsatz etwas niedriger als in unserer Studie. In allen diesen großen Studien beziehen sich die Daten jedoch auf das gesamte kolorektale Karzinom und auf alle postoperativen Komplikationen. Bereits in den Jahren 2002 [Rasmussen OO et al. (2003)] und 2009 [Varpe P et al. (2011)] wurde gezeigt, dass es schon allein durch die TAR zu einer Verschlechterung der Kontinenzleistung kommt. Die typischen Symptome werden auch als tiefes anteriores Resektions Syndrom (LARS) bezeichnet. Dazu gehören die erhöhte Stuhlfrequenz, schmerzhafte und fraktionierte Stuhlentleerungen, die Inkontinenz und der imperative Stuhldrang. Neueren Studien zufolge weisen bis zu 75 % der Patienten im Verlauf derartige Beschwerden auf [Emmertsen KJ et al. (2012)]. Das in Bezug auf die Kontinenzleistung schlechtere Abschneiden der neoadjuvant vorbehandelten Interventionsgruppe unserer Studie lässt sich jedoch nicht nur durch eine TAR oder ein höheres Tumorstadium erklären, sondern wird auch durch die neoadjuvante RCT beeinflusst. Peng und Kollegen haben bereits 2011 den QLQ-CR29 Fragebogen zur Evaluation ihrer Rektumkarzinompatienten verwendet und fanden eine signifikant höhere Rate an Inkontinenz und Diarrhöe in der bestrahlten Gruppe im Vergleich zu lediglich operierten Patienten [Peng J et al. (2011)]. Nach Bestrahlung eines Prostatakarzinoms mit verschiedenen Techniken finden Yeoh und Kollegen [Yeoh EK et al. (2009)] eine Reduktion der Kontinenzleistung, ausgedrückt durch eine gesteigerte Stuhlfrequenz, reduzierte Vorlaufzeit und Inkontinenz. Analog zu den in dieser Untersuchung gewonnenen Daten kamen auch Bruheim [Bruheim K et al. (2010)] und Canda [Canda AE et al. (2010)] zu der Feststellung, dass neoadjuvant

behandelte Langzeitüberlebende im Vergleich zu Patienten mit alleiniger OP eine reduzierte LQ, besonders im Hinblick auf die Darm- und Sphinkter- sowie die Sexualfunktion zu erwarten haben [Contin P et al. (2014)]. In anderen Studien wird ebenfalls eine Verschlechterung der LQ unter einer primären Strahlentherapie sowohl beim Rektumkarzinom als auch bei anderen Tumorentitäten gezeigt. In der Radioonkologie wird grundsätzlich zwischen den akuten Nebenwirkungen, die während der Bestrahlung auftreten und den Spätfolgen, die noch Monate bis Jahre nach Abschluss der Therapie auftreten können unterschieden. Während sich die akuten Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Reizungen und Entzündungen der Haut oder Schleimhäute sowie Funktionsstörungen am Darm nach einigen Wochen bessern und abheilen, kann es jedoch zu erheblichen Spät- und Dauerschäden kommen. Spätreaktionen auf die Strahlentherapie treten erst Monate oder Jahre nach der Behandlung durch Atrophie, Vernarbung und Verklebung von Darmschlingen auf. Zudem kann es zu einem Zelluntergang und einer Durchblutungsstörung (Ischämie) kommen. In der Arbeit von Sehlen et al. wurde die LQ nach einer Bestrahlungstherapie an 265 Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten geprüft, hier zeigte sich eine Verschlechterung der LQ während der gesamten RT [Sehlen S et al. (2000)]. Auch Guren et al. und Bruheim et al. untersuchten die LQ unter einer Strahlentherapie bei Patienten mit einem Rektumkarzinom und zeigten, dass sich die Symptome in den Bereichen Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Diarrhoe, soziale-, physische- und globale Funktion verschlechterten [Guren MG et al. (2003), Bruheim K et al. (2010)]. Durch moderne Bestrahlungstechniken sind solche belastenden Spätfolgen heutzutage jedoch selten geworden und treten nur noch bei weniger als fünf Prozent aller Betroffenen auf. [Deutsche Krebshilfe (Stand 03/2012)]. Liu et al. zeigten ebenfalls, dass die LQ am Ende der RT am schlechtesten war, zeigten aber auch, dass sich die LQ bereits einen Monat nach dem Therapieende verbesserte [Liu L et al. (1998)]. Letztendlich unterliegt die LQ dem subjektiven Urteil des Individuums [Olschewski M et al. (1994)]. Sie sagt aus, wie zufrieden ein Mensch mit seinem Leben ist und welche Krankheitssymptome und Einschränkungen ihn besonders belasten. Es wird angenommen, dass unter den Umständen einer lebensbedrohlichen Erkrankung einige Bereiche der wahrgenommenen LQ für den Patienten wichtiger als andere und unabhängig von der speziellen onkologischen Diagnose sind [Aaronson NK et al. (1993), Schwarz R et al. (2001), Cull A et al. (1998)]. So beeinflusst die körperliche Gesundheit das subjektive Befinden des Patienten und hat Effekte auf die Inanspruchnahme medizinischer Maßnahmen, auf die Compliance sowie auf die Zufriedenheit der medizinischen Maßnahmen. Das wirkt sich letztendlich auf das Behandlungsergebnis aus. Von Bedeutung sind die Facetten, die in unmittelbarem

Zusammenhang mit der gesundheitlichen Situation des Patienten stehen, wie Schmerzen, Angst, Depression, das subjektive Wohlbefinden, seelische- und emotionale Stabilität, der Familien- und Freundesbezug, die soziale Unterstützung, die Selbstständigkeit im Alltag aber auch die Arbeitsunfähigkeit und die finanziellen Belastungen. Erkrankung, Therapie und ein Rezidiv schränken zeitweise oder über eine längere Dauer die LQ drastisch ein. So wird die Verminderung der LQ als Ursache für viele Probleme angenommen. Daher wird gerade bei Patienten mit insbesondere chronischen und malignen Erkrankungen die Heilung oder die Verlängerung des Überlebens nicht immer als oberstes Therapieziel angesehen. 2007 ergab eine Umfrage in den Niederlanden, dass die Prioritäten im Hinblick auf die Kontinenz zwischen Patienten und wiederum zwischen den verschiedenen onkologischen Fachrichtungen unterschiedlich gesetzt wurden. So beurteilten z.B. Strahlentherapeuten die lokale Tumorkontrolle höherrangig als die Kontinenzleistung, wohingegen Patienten eher die LQ an erste Stelle stellten [Pieterse AH et al. (2007)]. Diese unterschiedlichen Prioritäten waren geknüpft an die Aussicht einer langen posttherapeutischen Lebenserwartung der Patienten. Um diese Varianz zu minimieren, sollten Onkologen, Strahlentherapeuten bzw. die behandelnden Ärzte mehr auf die Wünsche und das angestrebte Behandlungsergebnis der Patienten eingehen und sie mit umfassenderen Informationen über die Nebenwirkungen und den Nutzen der neoadjuvanten RCT aufklären. So sind als typisch und vermehrt in den Symptomskalen der neoadjuvant behandelten Patientengruppe auftretende Nebenwirkungen Defäkationsprobleme, fäkale Inkontinenz, geblähtes Abdomen, Miktionsprobleme und vor allem die Impotenz zu erwähnen. Da es für diese klassischen Symptome wie fraktioniertes häufiges Absetzen kleiner Stuhlmengen, Bauchschmerzen, Tenesmen und Diarrhoe heute immer noch keine etablierten kurativen Therapieansätze gibt, ist es naheliegend, dass durch diese Nebenwirkungen die LQ der Patienten deutlich gemindert ist [Kreis ME et al. (2005)].

Als wichtigstes Ergebnis dieser Studie konnte somit herausgearbeitet werden, dass ein intensiviertes neoadjuvantes Therapieprotokoll zu einer Verschlechterung der Kontinenzleistung sowie zu einer langfristig negativen Beeinflussung der LQ im Langzeitverlauf von 5 Jahren kommt. Daher werden letztendlich die Optimierung von Therapieansätzen hinsichtlich einer Symptomreduktion oder der Beschwerdefreiheit, der Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität sowie eine maximal mögliche Minderung des Leidensdrucks als oberstes Therapieziel angesehen. So sollte die Beurteilung und Erhebung der LQ auch im Verlauf der Erkrankung einen hohen Stellenwert einnehmen.

6 Zusammenfassung

Die Optimierung der Therapie des Rektumkarzinoms ist dauerhaft Gegenstand der Forschung. Im letzten Jahrzehnt wurden hier wesentliche Fortschritte gemacht.

Beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom müssen drei Behandlungsstrategien, die Strahlentherapie, die Chemotherapie und die Operation, sinnvoll ineinander greifen. Die Operation erfolgt heute häufig erst nach einer neoadjuvanten Chemo- und Strahlentherapie. Chemotherapie und Strahlentherapie werden bei Enddarmkrebs häufig gleichzeitig angewandt, da sich die beiden Methoden in ihrer Wirkung ergänzen bzw. verstärken.

Zahlreiche randomisierte Studien im In- und Ausland zeigten, dass sich multimodale Therapiekonzepte, insbesondere die neoadjuvante RCT des Rektumkarzinoms im Vergleich zum adjuvanten Setting als vorteilhafter erwiesen. So führt die neoadjuvante RCT zu einer Senkung der Rate an lokoregionären Rezidiven, jedoch ohne Beeinflussung des tumorabhängigen Überlebens oder der Metastasierung. Um das Langzeitüberleben zu verbessern, wurden Konzepte zur Intensivierung der RCT etabliert. Während frühzeitig über positive onkologische Aspekte berichtet wurde, wurden die funktionellen Ergebnisse erst mit einer gewissen Verzögerung kommuniziert. So kommt es mittel- und langfristig zu morphologischen Veränderungen die die Kontinenzfunktion und damit die LQ negativ beeinflussen. In dieser Arbeit wurde der Einfluss der intensivierten neoadjuvanten RCT auf die Kontinenzleistung sowie die LQ im Verlauf untersucht, da aufgrund des demographischen Wandels und des laufenden technischen Fortschritts in der Medizin, die Erhaltung der LQ in den letzten Jahrzehnten mehr und mehr an Bedeutung zunimmt und sich in klinischen Studien als wichtiger Endpunkt etabliert hat.

Die Weiterentwicklung von Staplertechniken und die zunehmende Verbreitung der intersphinkteren Rektumresektion hat die Rate an kontinenzerhaltenden Eingriffen beim tiefen Rektumkarzinom deutlich gesteigert. Dennoch kommt es nach sphinktererhaltender Rektumresektion häufig zu Darmfunktionsstörungen. Die typischen Symptome werden auch als „Low Anterior Resection Syndrome“ (LARS) zusammengefasst und beinhalten eine Vielzahl von Symptomen, die postoperativ mehr oder weniger ausgeprägt beobachtet werden. Inkontinenz für Gase oder Stuhl, erhöhte Stuhlfrequenz, veränderte Stuhlkonsistenz, schmerzhaftes und fraktionierte Stuhlentleerungen und imperativer Stuhldrang werden von vielen Patienten als besonders lästig empfunden. Diese anorektalen postoperativen

Funktionsstörungen sind abhängig von der Anastomosentechnik (Stapler vs. Handnaht), dem Resektionsausmass (partielle mesorektale Resektion vs. totale mesorektale Exzision vs. intersphinktere Rektumresektion), der Höhe der Anastomose und dem Rekonstruktionsverfahren (Kolon-J-Pouch vs. Transverser Koloplastiepouch vs. Seit-End-Kolorektostomie vs. Ileoanaler J-Pouch). Selbst bei einer optimierten Operationstechnik (TAR + TME) hat die Strahlentherapie ihren festen Stellenwert in der multimodalen Behandlungsstrategie.

Heut gilt als gesichert, dass die neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung des Rektumkarzinoms in den Stadien UICC II/III mit 5 x 5 Gy oder die neoadjuvante RCT das Outcome im Vergleich zur alleinigen OP durch die Verminderung der Lokalrezidive verbessert. Die neoadjuvante RCT führt im Vergleich zur adjuvanten RCT zu einer signifikant reduzierten Lokalrezidivrate [Folkesson J et al. (2005), Kapiteijn E et al. (2001), Weiss C et al. (2010), Rödel C et al. (2010), Hacker U et al. (2010)].

Von Januar 2000 bis Dezember 2009 wurden 384 Patienten wegen eines Rektumkarzinoms an der Universitätsmedizin Rostock operiert. 138 Patienten erhielten eine neoadjuvante Therapie, bei 122 dieser 138 Patienten war dies eine intensivierte neoadjuvante RCT. 246 Patienten wurden ohne neoadjuvante Therapie in der gleichen Technik operiert (TAR mit kompletter TME und einer maschinell angefertigten Anastomose in Doppelstapling-Technik). Im März 2012 wurde eine Untersuchung in Bezug auf die LQ sowie die Kontinenzleistung durchgeführt. Dazu wurden Fragebögen, die den QLQ30-, den QLQ-CR29 Bogen sowie einen Fragebogen zum Wexner Score beinhalteten, an Patienten mit wieder hergestellter Kontinuität geschickt, die bisher keine Inkontinenztherapie erhalten hatten. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum des Gesamtkollektivs der Interventionsgruppe (Patienten die eine intensivierte neoadjuvante Therapie erhielten) und der Kontrollgruppe (Rektumkarzinompatienten mit alleiniger OP, die weder prä- noch postoperativ behandelt wurden) betrug 59,5 Monate.

Die Anzahl der Patienten, die letztlich in die Studie und Auswertung mit einbezogen werden konnten, limitierte sich größtenteils durch eine fehlende Rücksendung der Fragebögen (31 Patienten antworteten), durch eine hohe Todesrate (ca. 45%), einer primären Exstirpation bzw. Diskontinuitätsresektion, einer fehlenden Stomarückverlagerung oder einer bereits laufenden Inkontinenztherapie. In die Auswertung kamen somit nur 31 kontinuierätswiederhergestellte Patienten die den Fragebogen zurück schickten. 7 Patienten wurden postoperativ bestrahlt und

somit von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Letztendlich wurden 16 Patienten nach intensivierter neoadjuvanter RCT mit 8 weder prä- noch postoperativ bestrahlten Patienten verglichen.

Die intensiviert neoadjuvant therapierten Patienten hatten in den Funktionsskalen signifikant schlechtere Werte in Bezug auf die globale LQ ($p = 0,028$), Rollenfunktion ($p = 0,020$), emotionale Funktion ($p = 0,037$) sowie die soziale Funktion ($p = 0,008$). Aber auch in den Symptomskalen ergaben sich signifikant schlechtere Werte bei den Schlafstörungen ($p = 0,046$), Schmerzen ($p = 0,007$), Diarrhöe ($p = 0,003$) und dem Wexner Score (Ausdruck der Kontinenzleistung), im Vergleich zu der nicht neoadjuvant behandelten Kontrollgruppe ($p = 0,002$).

7 Fazit und Ausblick

In dieser Studie führte diese intensivste, neoadjuvante RCT des Rektumkarzinoms zu einer Verschlechterung in Bezug auf die LQ, Diarrhoe und Kontinenzleistung sowie zu einer Zunahme der Schmerzen gegenüber den Patienten, ohne Vorbehandlung oder adjuvanter Therapie. Wie überall in der Medizin ist es demnach wichtig, auch postoperativ eine Anamnese mittels Fragebögen oder eines Punktesystems zu erheben, um die Inkontinenz bewerten zu können. Im Wesentlichen geht es darum, dass nicht nur gefragt wird, ob eine Inkontinenz vorliegt, sondern dass differenziert nachfragt wird wie z.B. der Stuhlgang geformt und wie häufig er ist. Ob der Grad der Inkontinenz nur bei flüssigem Stuhlgang auftritt, Schmerzen beim Stuhlgang auftreten oder ob ein Problem in der subjektiven Wahrnehmung besteht. Daher sollte dies routinemäßig z.B. mittels des Wexner Inkontinenz Score differenziert erfasst/erfragt werden, da sich dadurch Ansatzpunkte für verschiedene Therapiemaßnahmen ergeben können, um die Situation zu verbessern. Für das LARS wurde ein eigener Score entwickelt und validiert, welcher eine Einteilung in kein, Minor- und Major-LARS trifft. Die Spezifität und Sensitivität betragen 83 % bzw. 73 %. Beide erwähnte Scores berücksichtigen auch den Einfluss auf die Lebensqualität.

Die in der vorliegenden Arbeit zur Erfassung der LQ verwendeten EORTC-QLQ-C30- und EORTC-QLQ-CR29 Fragebögen sowie der Cleveland Clinic Incontinence Score (Wexner-Score), sind vor allen in Bezug auf onkologische Erkrankungen ein mehrdimensionales und komplexes Konstrukt, das in erster Linie auf individuellen und subjektiven Eindrücken beruht. Diese Fragebögen können nicht nur zur Bewertung unterschiedlicher Behandlungsmethoden, sondern auch zur Verlaufsbeobachtung und als Hilfestellung bei Therapieentscheidungen eingesetzt werden.

Als Ergebnis dieser Arbeit lässt sich festhalten, dass die zusätzlich zur OP durchgeführte intensivste neoadjuvante RCT einen entscheidenden Beitrag in der Behandlung bei vielen Patienten mit Rektumkarzinomen darstellt, es jedoch zu einer Verschlechterung der Kontinenzleistung sowie zu einer langfristig negativen Beeinflussung der LQ im Langzeitverlauf von 5 Jahren kommt. Daher sollten die möglichen Nebenwirkungen unbedingt bei der Aufklärung des Patienten vor Therapiebeginn besprochen, erfasst und ausgewertet werden. Insgesamt gesehen muss unter dem Aspekt der wachsenden Bedeutung der LQ in der modernen Karzinom Therapie festgestellt werden, dass eine Erhebung dieses

wichtigen Teilaspekts einer derart belastenden Therapie in jedem Fall sinnvoll ist und durchgeführt werden sollte.

Auch sollte die Indikation zur multimodalen Therapie kritischer gestellt werden. Natürlich dürfen dabei keine onkologischen Zugeständnisse eingegangen werden, was heissen soll dass das tumorfreie Überleben immer oberste Priorität in der Rektumchirurgie haben muss. Im Fokus der Forschung in den nächsten Jahren sollte somit die Selektion von Patienten stehen, die tatsächlich von einer intensivierten RCT profitieren, damit sich das Verhältnis von Nutzen und Risiko durch die Eingrenzung der Therapie auf die profitierenden Patienten zugunsten des „Nutzens“ verschiebt. Das Ziel aktueller Studien sollte sein, eine möglichst nebenwirkungsarme Therapie zu gestalten, um die bestmögliche LQ zu garantieren. Durch moderne Strahlentherapietechniken stehen die Erhöhung der Effektivität der Radiochemotherapie und die Verminderung der therapieassoziierten Toxizität im Vordergrund. So werden die vielfältigen Nebenwirkungen der intensivierten RCT immer geringer, sind aber mannigfach und bedürfen eines interdisziplinären Behandlungskonzepts während der Therapie und in der Langzeitnachsorge. Prophylaxe, ernährungsmedizinische Diagnostik und Therapie sowie die Betreuung und Interventionen können frühzeitig in das multimodale Therapiekonzept integriert werden, so ist es möglich, Komplikationen zu vermeiden, das Tumoransprechen und speziell die Lebensqualität des Patienten zu verbessern.

Ergänzend wird es zukünftig notwendig sein, sich mit den funktionellen Ergebnissen zu befassen, welche bisher noch unzureichend untersucht wurden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dazu beitragen, dass es auch in Zukunft wichtig bleibt, sich in weiteren Studien mit diesem Thema zur beschäftigen. Strukturierte Nachsorgekonzepte und Rehabilitationsmaßnahmen sowie eine langfristig gute Lebensqualität sollten für die Patienten entwickelt und gewährleistet werden.

8 Literaturverzeichnis

- Aarnio M, Sankila R, et al., (1999), Cancer risk in mutation carriers of DNA- mismatch-repair genes, *Int J Cancer*; 81(2): p. 214-8.
- Aaronson NK, Kaasa S, et al., (1993), The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology, *J Natl Cancer Inst*; 85: p. 365-76.
- Ahmetoglu A, Cansu A, et al. (2011), MDCT with multiplanar reconstruction in the preoperative local staging of rectal tumor, *Abdom Imaging*; 36(1): p. 31-7.
- Andrieu N, Launoy G, et al., (2003), Familial relative risk of colorectal cancer: a population-based study, *Eur J Cancer*; 39(13): p. 1904-11.
- Aschele C, Cionini L, et al., (2011), Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial, *J Clin Oncol*; 29(20): p. 2773-2780.
- Austin GL, Galanko JA, et al., (2008), Moderate alcohol consumption protects against colorectal adenomas in smokers, *Dig Dis Sci*; 53(1): p. 116-22.
- Beets-Tan RG, Beets GL (2004), Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging, *Radiology*; 232(2): p. 335-46.
- Beresford SA, Johnson KC, et al., (2006), Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Jama*; 295(6): p. 643-54.
- Beynon J, Feifel G, et al., (1991), *An Atlas of rectal endosonography*, London-Berlin Heidelberg: Springer.
- Braendengen M, Tveit KM, et al., (2011), Late patient-reported toxicity after preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy in non-resectable rectal cancer: results from a randomized phase III study, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 81: p. 1017-24.
- Bipat S, Glas AS, et al., (2004), Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, MRT imaging – a meta-analysis, *Radiology*; 232: p. 773-83.
- Bosset JF, Collette L, et al., (2007), Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*; 357(7): p. 728.
- Botteri E, Iodice S, et al., (2008), Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis, *Gastroenterology*; 134(2): p. 388-95.

- Boyle P, Langman JS, (2000), ABC of colorectal cancer, *Epidemiology BMJ*; 321(7264): p. 805-808.
- Braun J, Treutner KH, et al., (1992), Results of intersphincteric resection of the rectum with direct coloanal anastomosis for rectal carcinoma, *Am J Surg*; (163): p. 407.
- Bruch HP, Trentz O, (2008), *maligne kolorektale Tumoren*, Berchtold- Chirurgie, 6. Auflage, München: Elsevier (Urban & Fischer Verlag)
- Bruheim K, Guren MG, et al., (2010), Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 76: p. 1005-11.
- Brown G, Davies S, et al., (2004), Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging, *Br J Cancer*; 91(1): p. 23-9.
- Bulow S, Christensen IJ, et al., (2003), Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer, *Br J Surg*; 90(8): p. 974-80.
- Canda AE, Terzi C, et al., (2010), Effects of preoperative chemoradiotherapy on anal sphincter function and quality of life in rectal cancer patients, *Int J Colorectal Dis*; 25: p. 197-204.
- Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, et al., (2009), Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer, *Cochrane Database Syst Rev*; CD006041.
- Center MM, Jemal A, et al., (2009), Worldwide variations in colorectal cancer, *CA Cancer J Clin*; 59(6): p. 366-78.
- Chen CD, Yen MF, et al., (2003), A case-cohort study for the disease natural history of adenoma-carcinoma and de novo carcinoma and surveillance of colon and rectum after polypectomy: implication for efficacy of colonoscopy, *Br J Cancer*; 88(12): p. 1866-73.
- Chirurgische Anatomie, Regionen des Rektums und des Analkanals, Stand: 22.09.1999, (abgerufen 10.05.2015), von: <http://chirurgenmanual.charite.de/pgs/01/st14/01st14a.htm>
- Chitapanarux I, Kamnerdsupaphon P, et al., (2008), Preoperative irinotecan/5FU/leucovorin plus concurrent radiotherapy in rectal cancer, *Gan To Kagaku Ryoho*; 35: p. 77-82.
- Cho E, Smith-Warner SA, et al., (2004), Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies, *Ann Intern Med*; 140(8): p. 603-13.

- Colorectal Cancer Collaborative Group, (2001), Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*; 358(9290): p. 1291-304.
- Contin P, Kulu Y, et al., (2014), Comparative analysis of late functional outcome following preoperative radiation therapy or chemoradiotherapy and surgery or surgery alone in rectal cancer, *Int J Colorectal Dis*; 29(2): p. 165-75.
- Cottet V, Bonithon-Kopp C, et al., (2005), Dietary patterns and the risk of colorectal adenoma recurrence in a European intervention trial, *Eur J Cancer Prev*; 14(1): p. 21-9.
- Cull A, Sprangers M, et al., (1998), on behalf of the EORTC Quality of Life Study Group. EORTC Quality of Life Study Group Translation Procedure; Brussels: EORTC
- Dahm CC, Keogh RH, et al., (2010), Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries, *J Natl Cancer Inst*; 102(9): p. 614-26.
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, 131. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Berlin, (2014), Studienkonforme Therapie des Rektumkarzinoms im hohen Lebensalter, Zwischenergebnisse einer prospektiven Studie (OCUM); Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; Doc14dgch207.
- Deutsche Krebshilfe e.V., (Stand 07/2014), Die blauen Ratgeber Darmkrebs; ISSN 0946-4816
- Deutsche Krebshilfe e.V., (Stand 03/2012), Die blauen Ratgeber Strahlentherapie 1 Strahlen Therapie Antworten. Hilfen. Perspektiven; ISSN 0946-4816
- Dignass A, Preiss JC, et al., (2011), Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, *Z Gastroenterol*; 49(9): p. 1276-341.
- Dionisi F, Musio D, et al., (2011), Preoperative intensified radiochemotherapy for rectal cancer: experience of a single institution, *Int J Colorectal Dis*; 26: p. 153-164.
- Dietzel K, (2011), Erfassung von Lebensqualität bei kolorektalem Karzinom anhand des EORTC QLQ-CR29 - Eine Studie zur Anwendbarkeit des EORTC QLQ-CR29 an betroffenen Patienten, Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin dem Fachbereich Humanmedizin, (<http://dx.doi.org/10.17192/z2011.0447>), Philipps-Universität Marburg.
- Duffy MJ, van Dalen A, et al., (2003), Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer, European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines, *Eur J Cancer*; 39(6): p. 718-27.
- Dworak O, Keilholz L, et al., (1997), Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy, *Int J Colo-rectal Dis*; (12): p. 19-23.

- Eckardt VF, Bernhard G, (1997), Nachsorge beim kolorektalen Karzinom, Eine Analyse von Effektivität und Kosten, Deutsches Ärzteblatt; 94: A456-A462.
- Ellert U, Lampert T, et al., (2005), Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-8. Eine Normstichprobe für Deutschland. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz; 48: p. 1330-1337.
- Emmertsen KJ, Laurberg S, (2012), Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer, Ann Surg; 255: p. 922-8.
- Engel C, Rahner N, et al., (2010), Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer, Clin Gastroenterol Hepatol; 8(2): p. 174-82.
- Fayers PM, Aaronson N, et al., (1995), On behalf of the EORTC Quality of life Study Group. QLQ-C30 Scoring Manual; 1st Edition, Brussels:EORTC,
- Felix Burda Stiftung, Stand: 23.02.2015, (abgerufen 15.03.2015), von:
<http://www.darmkrebs.de/>
- Ferlay J, Autier P, et al., (2007), Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006, Ann Oncol; 18(3): p. 581-92.
- Ferlitsch M, Reinhart K, et al., (2011), Sex-Specific Prevalence of Adenomas, Advanced Adenomas, and Colorectal Cancer in Individuals Undergoing Screening Colonoscopy, JAMA; 306(12): p. 1352-1358.
- Fisher B, Wolmark N, et al., (1988), Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01, J Natl Cancer Inst; 80: p. 21-29.
- Fiorica F, Cartei F, et al., (2010), Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer, A meta-analysis of literature data, Cancer Treat Rev; 36: p. 539-49.
- Folkesson J, Birgisson H, et al., (2005), Swedish Rectal Cancer Trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate, J Clin Oncol 2005; 23: p. 5644-5650
- Foschi R, Pelucchi C, et al., (2010), Citrus fruit and cancer risk in a network of case-control studies, Cancer Causes Control; 21(2): p. 237-42.
- Geelen A, Schouten JM, et al., (2007), Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies, Am J Epidemiol; 166(10): p. 1116-25.

- Gerard JP, Conroy T, et al., (2006), Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203, *J Clin Oncol*; 24(28): p. 4620-5.
- Gerard JP, Azria D, et al., (2010), Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2, *J Clin Oncol*; 28: p. 1638-1644.
- Giovannucci E, (2001), An update review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer, *Cancer Epidemiol Biomark Prevent*; 10: p. 725-731.
- Goertz RS, Fein M, et al., (2008), Impact of biopsy on the accuracy of endorectal ultrasound staging of rectal tumors, *Dis Colon Rectum*; 51(7): p. 1125-9.
- Gollins SW, Myint S, et al., (2009), Preoperative downstaging chemoradiation with concurrent irinotecan and capecitabine in MRI-defined locally advanced rectal cancer: a phase I trial (NCCOG-2), *Br J Cancer*; 101: p. 924-934.
- Guren MG, Dueland S, et al., (2003), Quality of life during radiotherapy for rectal cancer, *Eur J Cancer*., 39 (5): p. 587-94.
- Hacker U, Hallek M, et al., (2010), Multimodale Therapie des kolorektalen Karzinoms. *Internist*; 51: p. 1366-1373.
- Halle M, Schoenberg MH, (2009), Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma, *Dtsch Arztebl Int*, Halle; 106(44): p. 722-7.
- Hartley A, Ho KF, et al., (2005), Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol*; 78: p. 934-8.
- Herfarth CH, Heuschen G, et al., (1998), Die maligne Entartung im Verlauf der Colitis ulcerosa und ihre chirurgischen Implikationen, *Chirurg*; 69: p. 1020-1027.
- Hermanek P, Junginger T, et al., (1999), Nachsorge und Rehabilitation bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, *Dt Ärztebl*; 33: p. 1540.
- Herold G, (2010), Herold Innere Medizin, Gerd Herold; ISBN:B002R080LC
- Hoerske C, Weber K, et al., (2010), Longterm outcomes and quality of life after rectal carcinoma surgery, *Br J Surg*; 97: p. 1295-303.
- Hoffmann JC, Preiß JC, et al., (2008), Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease, *Z Gastroenterol*; 46(9): p. 1094-146.

- Holm T, Ljung A, et al., (2007), Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer, *Br J Surg*; (94): p. 232-238.
- Hopf MK, (2008), Zu den in Tübingen behandelten Rektumkarzinomen der Jahre 1995 – 2005, Inaugural – Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde, (https://publikationen.uni-tuebingen.de/xmlui/bitstream/handle/10900/45275/pdf/Druckversion_endgueltig.pdf?sequence=1&isAllowed=y), Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen
- Hida J, Yasutomi M, et al., (1997), Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision, *J Am Coll Surg*; 184(6): p. 584-588.
- Hirner A, Weise K, (2008), Allgemeine und viszerale Chirurgie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York.
- Hunerbein M, (2003), Endorectal ultrasound in rectal cancer, Department of Surgery and Surgical Oncology, Charite Campus Buch and Helios Hospital, Berlin, *Colorect Dis*; 5: p. 402-5.
- Imperiale TF, Wagner DR, et al., (2000), Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings, *N Engl J Med*; 343(3): p. 169-174.
- Jaspersion KW, Tuohy TM, et al., (2010), Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*; 138(6): p. 2044-58.
- Junginger T, Hermanek P, et al., (2006), Rectal carcinoma: is too much neoadjuvant therapy performed? Proposals for a more selective MRI based indication, *Zentralbl Chir*; 131(4): p. 275-84.
- Kapiteijn E, Marijnen CA, et al., (2001), Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer, *N Engl J Med*; 345(9): p. 638-46.
- Klautke G, Küchenmeister U, et al., (2006), Concurrent chemoradiation with capecitabine and weekly irinotecan as randomized treatment for rectal cancer: results from a phase I/II study, *Br J Cancer*; 94: p. 976-981.
- Klautke G, Küchenmeister U, et al., (2007), Intensified irinotecan-based neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: four consecutive designed studies to minimize acute toxicity and to optimize efficacy measured by pathologic complete response, *Radiother Oncol*; 85: p. 379-384.
- Klein P, Schlag PM, et al., (2003), Rektumkarzinom, Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie, 1. Aufl., München: Urban Fischer, p. 93-106.

- Kneist W, Heintz A, et al. (2004), Darstellung autonomer Beckennerven bei partieller und totaler Mesorektumexzision, Einflussfaktoren und Bedeutung für die neurogene Blasenentleerungsstörung, *Chirurg*; (75): p. 276–283.
- Koerberle D, Burkhard R, et al., (2008), Phase II study of capecitabine and oxaliplatin given prior to and concurrently with preoperative pelvic radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer, *BJC*; 98: p. 1204-1209.
- Kreis ME, Lahme S, et al., (2005), Funktionelle Störungen nach kurativer Therapie des Rektumkarzinoms- Nachsorge und Management, *Der Onkologe*; 11: p. 832-839.
- Lahaye MJ, Engelen SM, et al. (2005), Imaging for predicting the risk factors, the circumferential resection margin and nodal disease of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis, *Semin Ultrasound CT MR*; 26(4): p 259-68.
- Lanza E, Yu B, et al., (2007), The polyp prevention trial continued follow-up study: no effect of a low-fat, high-fiber, high-fruit, and -vegetable diet on adenoma recurrence eight years after randomization, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 16(9): p. 1745-52.
- Lehnert T, Schaible A, et al., (1999), Onkologische Prinzipien beim Kolonkarzinom Diagnostik, Therapie und Nachsorge, *Der Chirurg*; Volume 70, Issue 4: p. 499-510.
- Lippert H, Gastinger I, (1995), Die chirurgische Qualitätssicherung am Beispiel der operativen Therapie des kolorektalen Karzinoms, *Chirurg*; 66: p. 344.
- Liu L, Meers K, et al., (1998), The Impact of radiation therapy on quality of life in patients with cancer, *Cancer Pract. Jul-Aug*; 6(4): p. 237-242.
- Lutgens MW, Vleggaar FP, et al., (2008), High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut*; 57(9): p. 1246-51.
- Lynch HT, Fusaro RM, et al., (1995) Hereditary cancer in adults, *Cancer Detection and Prevention*; 19(3): p. 219-233.
- MERCURY Study group, (2007), Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study, *Radiology*; 243: p. 132-9.
- MERCURY Study group (2006), Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study, *BMJ*; 333: p. 779.
- Merkel S, Meyer T, et al., (2002), Late locoregional recurrence in rectal carcinoma, *Eur J Surg Oncol*; 28 (7): p. 716-722.
- Miller PE, Lesko SM, et al., (2010), Dietary patterns and colorectal adenoma and cancer risk: a review of the epidemiological evidence, *Nutr Cancer*; 62(4): p. 413-24.

- Moldenhauer D, Wasylewski AH, (Heft 5/2012), Diagnose Darmkrebs, Aktuelle Gesundheitsnachrichten, EANU; ISSN (Print) 2199-9791, ISSN (Internet) 2199-9805.
- Moo-Kyung S, Sung-II J, et al., (2011), Comparative analysis of summary scoring systems in measuring fecal incontinence, *J Korean Surg Soc*; 81(5): p. 326-331.
- Ngan SY, Burmeister B, et al., (2012), Randomized Trial of Short- Course Radiotherapy Versus Long-Course Chemoradiation Comparing Rates of Local Recurrence in Patients With T3 Rectal Cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04, *J Clin Oncol*; 30(31): p. 3827-33.
- Nimptsch K, Malik VS, et al. (2014), Dietary patterns during high school and risk of colorectal adenoma in a cohort of middle-aged women, *Int J Cancer*; 134(10): p. 2458-2467.
- Ning Y, Wang L, et al., (2010), A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies, *Obes Rev*; 11(1): p. 19-30.
- Norat T, Bingham S, et al., (2005), Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition, *J Natl Cancer Inst*; 97(12): p. 906-16.
- Olschewski M, Schulgen G, et al., (1994), Quality of life assessment in clinical cancer research, *Br J Cancer*; 70: p. 1-5.
- Park JS, Jang YJ, et al., (2014), Accuracy of preoperative MRI in predicting pathology stage in rectal cancers: node-for-node matched histopathology validation of MRI features, *Dis Colon Rectum*.; 57(1): p. 32-8.
- Peeters KC, Marijnen CA, et al., (2007), The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma, *Ann Surg*; 246(5): p. 693-701.
- Peng J, Shi D, et al., (2011), Early results of quality of life for curatively treated rectal cancers in Chinese patients with EORTC QLQ-CR29, *Radiation Oncology*; 6: p. 93.
- Pieterse AH, Stiggelbout AM, et al., (2007), Benefit from preoperative radiotherapy in rectal cancer treatment: disease-free patients and oncologists preferences, *BJC*; 97: p. 717-724.
- Pietsch AP, Fietkau R, et al., (2007), Effect of neoadjuvant chemoradiation on postoperative fecal continence and anal sphincter function in rectal cancer patients, *Int J Colorectal Dis*; 22: p. 1311-1317.
- Pot GK, Majsak-Newman G, et al., (2009), Fish consumption and markers of colorectal cancer risk: a multicenter randomized controlled trial, *Am J Clin Nutr*, 2009. 90(2): p. 354-61.

- Prall F, Wöhlke M, et al., (2006), Tumour regression and mesorectal lymph node changes after intensified neoadjuvant chemoradiation for carcinoma of the rectum, *APMIS*; 114: p. 201-210.
- Pucciarelli S, Del Bianco P, et al., (2011), Patient-reported outcomes after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. A multicenter prospective study, *Ann Surg*, 253(1): p. 71 -77.
- Puli SR, Reddy JB, et al., (2009), Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review, *Ann Surg Oncol*; 16(5): p. 1255-65.
- Rasmussen OO, Petersen IK, et al., (2003), Anorectal function following low anterior resection, *Colorectal Disease*; 5: p. 258-261.
- Riedl S, Wiebelt H, et al., (1995), Postoperative complications and fatalities in surgical therapy of colon carcinoma, Results of the German multicenter study by the colorectal carcinoma study group, *Chirurg*; 66: p. 597.
- Riemann JF, Webendörfer S, et al., (2012) Darmkrebsmonat März 2012: Männer im Fokus. DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift, 137(08): p. 361– 361.
- RKI und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), (10. Ausgabe 2015), Krebs in Deutschland 2011/2012; RKI, Berlin.
- RKI/GEKID: "Darmkrebs in Zahlen", Deutsches Krebsforschungszentrum, Stand: 13.03.2014, (abgerufen am 28.03.2015), von: <https://www.dkfz.de/de/presse/download/Grafiken-Darmkrebs-Zahlen.pdf>
- RKI, (2012), Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland, ISBN: 978-3-89606- 214-7: p. 12-38.
- RKI: „Darmkrebs“. In: Zentrum für Krebsregisterdaten, Stand: 13.12.2013, (abgerufen am 27.07.2014), von: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html
- Rödel C, Martus P, et al., (2005), Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer, *J Clin Oncol*; (23): p. 8688–8696.
- Rödel C, Bruch HP, et al., (2010), Therapie des Rektumkarzinoms, *Onkologie*; 33: p. 19-23.
- Rödel C, Knoefel WT, et al., (2009), Neoadjuvante und operative Therapie des Rektumkarzinoms. *Onkologie*; 32: p. 17-20.
- Rödel C, Sauer R, (2007), Integration of Novel Agents into Combined-Modality Treatment of Rectal Cancer Patients, *Strahlenther Onkol*; 183: p. 227-235.

- Sansbury LB, Wanke K, et al., (2009), The effect of strict adherence to a high-fiber, high-fruit and -vegetable, and low-fat eating pattern on adenoma recurrence, *Am J Epidemiol*; 170(5): p. 576-84.
- Sauer R, Becker H, et al., (2004), Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer, *N Engl J Med*; 351(17): p. 1731-40.
- Savas N, Dagli U, et al., (2007), Colorectal cancer localization in young patients: should we expand the screening program, *Dig Dis Sci*; 52(3): p. 798-802.
- Scheer AS, Boushey RP, et al., (2011), The long-term gastrointestinal functional outcomes following curative anterior resection in adults with rectal cancer, A system review and Meta-analysis, *Dis Colon Rectum* 54: p. 1589-597.
- Schmiegel W, Pox C, et al., (2004), S3-Guidelines Conference "Colorectal Carcinoma", *Z Gastroenterol*; 42(10): p. 1129-1177.
- Schmoll HJ, Höffken K, et al., (1999), Kolorektales Karzinom, Kompendium Internistische Onkologie, Standards in Diagnostik und Therapie, Teil 2, 3. Aufl., Springer: Berlin Heidelberg New York: p. 941-1039.
- Schoen RE, Razzak A et al., (2015), Incidence and Mortality of Colorectal Cancer in Individuals With a Family History of Colorectal Cancer, *Gastroenterology*; 149(6): p. 1438-1445.
- Schulmann K, Engel C, et al., (2008), Small bowel cancer risk in Lynch syndrome, *Gut*; 57(11): p. 1629- 30.
- Schumpelick V, Bleese N, et al., (1999), Kolon und Rektum Chirurgie, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000: p. 811-862.
- Schumpelick V, Kasperk R, et al., (2006), Operationsatlas Chirurgie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2006: p. 369-372.
- Schwarz R, Hinz A, (2001), Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population, *European Journal of Cancer*; 37: p. 1345-1351.
- Sehlen S, Hollenhorst H, et al. (2000), Radiotherapy: Impact of Quality of life and Need for Psychological Care: Results of a Longitudinal Study, *Onkologie*; 23 (6): p. 565-70.
- Sieverding M, (2005), Präventives Verhalten im Geschlechtervergleich, *Forum Deutsche Krebsgesellschaft*; 19(5): p. 50-52.
- Sieverding M, (2000), Risikoverhalten und präventives Verhalten im Geschlechtervergleich: Ein Überblick, *Zeitschrift für Medizinische Psychologie*; 9: p. 7-16.

- Siewert JR, Rothmund M, et al., (2010), Praxis der Viszeralchirurgie, Onkologische Chirurgie, Auflage 3, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Spix C, Blettner M, (2012), Screening - part 19 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Ärztebl Int; 109(21): p. 38590.
- Stein E, (2013), Proktologie: Lehrbuch und Atlas, Berlin Heidelberg New York Tokio: Springer-Verlag; ISBN-13: 978-3-642-96899-0.
- Stoll-Salzer E, Wiesinger G, (2012), Stomatherapie, Grundlagen und Praxis, 2.Ausgabe ed.), Stuttgart: Georg Thieme Verlag; ISBN-10: 3131389729 ISBN-13: 978-3131389725
- Stroszczynski C, Hünnerbein M, et al., (2001), Bildgebende Diagnostik des Rektumkarzinoms, Onkologie; 7: p. 370-380.
- S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Langversion 1.0 (2013), Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
- Umar A, Boland CR, et al., (2004), Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability, J Natl Cancer Inst; 96(4): p. 261-8.
- Van der Post RS, Kiemeny LA, et al., (2010), Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. J Med Genet; 47(7): p. 464-70.
- Varpe P, Huhtinen H, et al., (2011), Quality of life after surgery for rectal cancer with special reference to pelvic floor dysfunction, Colorectal Disease; 13: p. 399-405.
- Vasen HF, Watson P, et al., (1999), New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC, Gastroenterology; 116(6): p. 1453-6.
- Voelter V, Zouhair A, et al., (2006), CPT-11 and concomitant hyperfractionated accelerated radiotherapy induce efficient local control in rectal cancer patients: results from a phase II. British Journal of Cancer; 95: p. 710-716.
- Wakai K, Hirose K, et al., (2006), Dietary risk factors for colon and rectal cancers: a comparative case-control study, J Epidemiol; 16(3): p. 125-35.
- Wang T, Cui Y, et al., (2009), The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study, Gastrointest Endosc; 69(3 Pt 2): p. 609-15.

- Webendörfer S, Riemann JF, (2014), Darmkrebsfrüherkennung im betriebsärztlichen Umfeld. Umstellung vom Guajak-basierten auf einen immunologischen Test auf okkultes Blut im Stuhl, DMW; 139 (3): p.79-83.
- Weiss C, Arnold D, et al., (2010), Preoperative radiotherapy of advanced rectal cancer with capecitabine and oxaliplatin with or without cetuximab: A pooled analysis of three prospective phase I-II trials, Int J Radiat Oncol Biol Phys; 78: p. 472-8.
- Weitz J, Schalhorn A, et al., (2004), Die Onkologie, Band 2, 1. Aufl Kolon- und Rektumkarzinom, Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, p. 875-932.
- West NP, Anderin C, et al., (2010), Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer, Br J Surg; (97): p. 588–599.
- Wibe A, Rendedal PR, et al., (2002), Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer, Br J Surg; 89(3): p. 327-34.
- Willis S, Schumpelick V, (2004), Reconstructive surgery after anterior resection of the rectum, Chirurg; (75): p. 13-20.
- Win AK, Young JP, et al., (2012), Colorectal and Other Cancer Risks for Carriers and Noncarriers From Families With a DNA Mismatch Repair Gene Mutation: A Prospective Cohort Study, J Clin Oncol; 30(9): p. 958-64.
- Winawer S, Zauber AG, et al., (1993), Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy, N Engl J Med; 329: p. 1977-81.
- Winawer S, Fletcher R, et al., (2003), Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence, Gastroenterology; 124(2): p. 544-60.
- Wittekind C, Asamura H, et al., (2014a), TNM Atlas, Illustrated Guide to the TNM classification of malignant Tumours, 6th Edition, Wiley – Blackwell; ISBN: 978-1-4443-3242-1.
- Wittekind C, Compton CC, et al., (2014b), TNM-Supplement: Erläuterungen zur einheitlichen Anwendung, 4. Auflage, Weinheim: Wiley-VCH.
- Wittekind C, Klimpfinger M, et al., (5.Auflage 2005), Kolon und Rektum In: „TNM Atlas“; Heidelberg: Springer Medizin Verlag, p. 101-113.
- Wolin KY, Yan Y, et al., (2011), Physical activity and risk of colon adenoma: a meta- analysis, Br J Cancer; 104(5): p. 882-5.
- Yeoh EK, Holloway RH, et al., (2009), Anorectal function after three- versus two-dimensional radiation therapy for carcinoma of the prostate, Int J Radiation Oncology; 73: p. 46-52.

9 Anhang

9.1 Fragebogen zur Erhebung des Wexner-Score

Fragebogen zur Funktion des Schließmuskels (Wexner – Score)

Bitte kreuzen Sie an:

	Niemals	Selten	Manchmal	Meistens	Immer
Nicht-halten-können von festem Stuhl					
Nicht-halten-können von dünnem Stuhl					
Nicht-halten-können von Gasen					
Tragen von Einlagen/ Vorlagen					
Beeinträchtigung des Lebensstils					

Legende Wexner – Score:

Niemals

Selten = Weniger als einmal pro Monat = 1 Punkt

Manchmal = Weniger als einmal pro Woche = 2 Punkte

Meisten = Jede Woche einmal bis mehrmals, aber nicht jeden Tag = 3 Punkte

Immer = einmal oder mehrmals am Tag = 4 Punkte

9.2 EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 Fragebögen

PORTEC-3 Quality of life questionnaire _Deutsch

PORTEC-3 trial number: 

EORTC QLQ-C30 (version 3)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre erste Initial ein:

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten Woche:

Überhaupt

PORTEC-3 Quality of life questionnaire_Deutsch

PORTEC-3 trial number:

	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1 2 3 4 5 6 7

sehr schlecht

ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1 2 3 4 5 6 7

sehr schlecht

ausgezeichnet

EORTC QLQ-CR29**EORTC OLO – CR29**

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben. Kreuzen Sie bitte die Zahl an, die am ehesten auf Sie zutrifft.

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Mussten Sie tagsüber häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
32. Mussten Sie nachts häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
33. Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Harnabgang?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen?	1	2	3	4
35. Hatten Sie Bauchschmerzen?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Schmerzen im Gesäß/Analbereich/Rektum?	1	2	3	4
37. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch gebläht ist?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Blut im Stuhl?	1	2	3	4
39. Befand sich Schleim in Ihrem Stuhlgang?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
40. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
41. Hatten Sie aufgrund Ihrer Behandlung Haarausfall?	1	2	3	4
42. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn?	1	2	3	4
43. Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?	1	2	3	4
44. Haben Sie sich Sorgen über Ihr Gewicht gemacht?	1	2	3	4
45. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
46. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich/männlich?	1	2	3	4
47. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
48. Haben Sie ein Stoma (künstlicher Darmausgang)? (Zutreffendes bitte ankreuzen)	ja		nein	

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Während der letzten Woche:

Überhaupt
nicht Wenig Mäßig Sehr

Beantworten Sie die folgenden Fragen bitte NUR, WENN SIE EINEN STOMABEUTEL TRAGEN. Fahren Sie ansonsten weiter unten fort:				
49. Hatten Sie unfreiwillige Darmgasentweichungen/Flatulenzen aus Ihrem Stomabeutel?	1	2	3	4
50. Hatten Sie ungewollte Stuhlabgänge aus Ihrem Stomabeutel?	1	2	3	4
51. War die Haut um Ihr Stoma wund?	1	2	3	4
52. Gab es im Tagesverlauf häufige Beutelwechsel?	1	2	3	4
53. Fanden während der Nacht häufige Beutelwechsel statt?	1	2	3	4
54. War es Ihnen peinlich, ein Stoma zu haben?	1	2	3	4
55. Hatten Sie Probleme mit Ihrer Stomapflege?	1	2	3	4

Beantworten Sie die folgenden Fragen NUR, WENN SIE KEINEN STOMABEUTEL TRAGEN:				
49. Hatten Sie unfreiwillige Darmgasentweichungen/Flatulenzen aus Ihrem Darmausgang?	1	2	3	4
50. Hatten Sie ungewollte Stuhlabgänge aus Ihrem Darmausgang?	1	2	3	4
51. Hatten Sie wundete Haut in Ihrem Analbereich?	1	2	3	4
52. Gab es im Tagesverlauf häufige Stuhlgänge?	1	2	3	4
53. Gab es während der Nacht häufige Stuhlgänge?	1	2	3	4
54. Waren Ihnen die Stuhlgänge peinlich?	1	2	3	4

Während der letzten 4 Wochen:

Überhaupt
nicht Wenig Mäßig Sehr

<u>Nur für Männer:</u>				
56. Wie sehr waren Sie an Sexualität interessiert?	1	2	3	4
57. Hatten Sie Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder zu halten?	1	2	3	4

<u>Nur für Frauen:</u>				
58. Wie sehr waren Sie an Sexualität interessiert?	1	2	3	4
59. Verspürten Sie Schmerzen oder Beschwerden während des Geschlechtsverkehrs?	1	2	3	4

Erläuterung zu den Fragebögen

EORTC QLQ-C30-Erläuterung

Funktionsskalen

Bei den Funktionsskalen stehen hohe Werte für eine gute Funktion.

- Die **Körperfunktion** fragt nach der körperlichen Belastbarkeit bei der Bewältigung des täglichen Lebens, wie Tragen, Gehen von Strecken unterschiedlicher Länge.
- Die **Rollenfunktion** bildet die Belastbarkeit bei Arbeit und Hobby ab.
- Die **emotionale Funktion** misst emotionale Symptome wie Anspannung, Reizbarkeit oder Niedergeschlagenheit.
- Die **kognitive Funktion** fragt nach Schwierigkeiten in Erinnerung und Konzentration.
- Die **soziale Funktion** misst die Einschränkung des Familienlebens oder sozialer Kontakte mit anderen Menschen.
- Der **allgemeine Gesundheitsstatus / LQ** misst die persönliche Einschätzung des Patienten zum Gesundheitsstatus und der LQ.

Symptomskalen

- **Fatigue** misst das Ausmaß von Schwäche und Müdigkeit und die Notwendigkeiten von Pausen. Je höher der Wert, umso schwächer und müder fühlt sich der Patient.
- **Nausea** bildet das Vorkommen von Übelkeit und Erbrechen ab. Je höher der Wert, umso mehr Beschwerden hat der Patient hiermit.
- **Schmerz** misst das Vorhandensein von Schmerzen und die Beeinträchtigung des täglichen Lebens hierdurch. Niedrige Werte bedeuten wenige Probleme in dieser Hinsicht.

Symptomeinzelmessungen

Die sechs Symptommessungen bilden jeweils die Stärke des jeweiligen Symptoms ab.

Je höher der Wert, umso stärker ist das Symptom ausgeprägt.

Es handelt sich um **Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitmangel, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Probleme**. Beim letzten Symptom finanzielle Probleme wird danach gefragt, ob der körperliche Zustand oder die Behandlung finanzielle Probleme verursacht hat.

EORTC QLQ-CR29-Erläuterung

Funktionsskalen

Die Funktionsskala **Körperbild** misst den Grad der Zufriedenheit des Patienten mit seinem Körper und die Selbsteinschätzung der körperlichen Anziehung. Je höher der Wert dieser Funktionsskala, umso höher auch das körperliche Wohlbefinden.

Funktionale Einzelmessungen

- **Sorge um Gesundheit** misst, inwieweit der Patient um seinen zukünftigen Gesundheitszustand besorgt ist. Ein niedriger Wert bedeutet, dass er sich deswegen mehr Sorgen macht.
- **Sorge um Gewicht** misst, inwieweit der Patient um sein Körpergewicht besorgt ist. Ein niedriger Wert bedeutet, dass er sich deswegen mehr Sorgen macht.
- **Sexuelles Interesse** misst den Grad des sexuellen Interesses. Ein niedriger Wert bedeutet wenig Interesse.

Symptomskalen

- **Häufiges Wasserlassen** bildet die Häufigkeit des Wasserlassens tagsüber und nachts ab. Je höher der Wert, umso öfter muss der Patient Wasser lassen.
- **Blut und/oder Schleim im Stuhl** misst das Auftreten von Blut und Schleim im Stuhl. Je niedriger der Wert, umso weniger weist der Patient dieses Symptom auf.

- **Häufige Stuhlgänge** bildet die Häufigkeit der Stuhlgänge/Stomabeutelwechsel am Tag und in der Nacht ab.

Symptomeinzelmessungen

Die folgenden fünfzehn Symptomeinzelmessungen messen den Grad der Ausprägung des Symptoms. Je höher der Wert, umso ausgeprägter ist das Symptom und umso schlechter die LQ.

- **Harninkontinenz** misst die Ausprägung von unwillkürlichem Harnabgang.
- **Dysurie** misst das Ausmaß von Schmerzen beim Wasserlassen.
- **Abdominalschmerzen** misst die Ausprägung von Bauchschmerzen.
- **Schmerzen anal/rektal** misst das Ausmaß von Schmerzen im Gesäß/Analbereich und Rektum.
- **Gebälhtes Abdomen** misst das gefühlte Ausmaß des geblähten Bauches seitens des Patienten.
- **Mundtrockenheit** misst das Ausmaß von Mundtrockenheit beim Patienten.
- **Haarausfall** misst das Ausmaß von Haarausfall des Patienten aufgrund der Therapie.
- **Geschmacksempfindungsstörung** misst das Ausmaß von Problemen des Patienten mit dem Geschmackssinn.
- **Unfreiwillige Darmgasentweichungen** misst das Ausmaß unfreiwilliger Darmgasentweichungen aus dem Darmausgang bzw. dem Stomabeutel.
- **Fäkale Inkontinenz** misst das Ausmaß ungewollter Stuhlabgänge aus Darmausgang bzw. Stomabeutel.
- **Wunde Haut Analbereich/Stoma** misst das Ausmaß wunden Haut im Analbereich oder um das Stoma.

- **Peinlichkeit von Stuhlgang/Stoma** misst das Ausmaß des Empfindens von Peinlichkeit von Stuhlgängen bzw. der Peinlichkeit, ein Stoma zu haben.
- **Stomaprobleme** misst das Ausmaß von Problemen der Patienten mit ihrer Stomapflege.
- **Impotenz** misst das Ausmaß der Schwierigkeit männlicher Patienten, eine Erektion zu bekommen oder zu halten.
- **Dyspareunie** misst das Ausmaß von Schmerzen oder Beschwerden weiblicher Patienten während des Geschlechtsverkehrs.

10 Thesen

1. Das kolorektale Karzinom zählt in den westlichen Industriestaaten zu den häufigsten Krebserkrankungen des Menschen und liegt in Deutschland sowohl bei Frauen als auch Männern jeweils an zweiter Stelle der Tumorerkrankungen.
2. Der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung liegt im höheren Lebensalter, zwischen dem 60. und 75. Lebensjahr. Nur etwa 10% der Patienten erkranken vor dem 55. Lebensjahr.
3. Die Entstehung des Rektumkarzinoms wird durch Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, die medizinische Vorgeschichte, physische Aktivität sowie vornehmlich genetische Faktoren beeinflusst.
4. Die Therapie des Rektumkarzinoms ist abhängig von dessen Lokalisation und Tumorstadium.
5. Goldstandard in der Behandlung des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms ist neben der Operation in Form der TAR mit TME die Stadien- und Leitliniengerechte Behandlung mittels multimodaler Therapiekonzepte.
6. Die intensiviert neoadjuvant therapierten Patienten waren im Durchschnitt um 6,8 Jahre jünger als die Patienten in der Kontrollgruppe, somit wurden insgesamt häufiger multimodale Therapieverfahren bei jüngeren Patienten angewandt als bei älteren.
7. Sowohl in der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten, als auch in der Vergleichsgruppe zeigte sich bezüglich der Geschlechterverteilung ein Ungleichgewicht zugunsten des männlichen Geschlechtes.
8. In der intensiviert neoadjuvant behandelten Patientengruppe lag die Mehrzahl der Karzinome im unteren Rektumdrittel, bei der Kontrollgruppe im mittleren Rektumdrittel.
9. In der intensiviert neoadjuvant behandelten Patientengruppe kamen vom UICC Stadium 0-IV alle Tumorstadien vor, in der Kontrollgruppe lediglich niedriggradige Tumore vom UICC Stadium I. Somit liegt das Tumorstadium in der intensiviert neoadjuvant behandelten Patientengruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe.

10. Die Infiltrationstiefe der neoadjuvant behandelten Rektumkarzinome liegt mit einer TNM-Infiltrationstiefe bis in die Subserosa / perirektale Fettgewebe / (y) T3 bei fast der Hälfte der Patienten deutlich höher als in der Kontrollgruppe mit einer maximalen TNM-Infiltrationstiefe in die Muscularis propria von / (y) T2.
11. In der weder prä- noch postoperativ bestrahlten Kontrollgruppe wurde bei allen Patienten eine R0-Resektion durchgeführt.
12. Die weder prä- noch postoperativ behandelten Patienten haben im Vergleich zu den neoadjuvant behandelten Patienten eine signifikant bessere Kontinenzleistung (Wexner Score).
13. Der EORTC-QLQ-C30 Fragebogen ist allgemein krebsspezifisch. Der EORTC QLQ-CR29 stellt das Zusatzmodul des EORTC QLQ-C30 dar und ist krankheitsspezifisch auf die Lebensqualität von Patienten mit kolorektalen Karzinomen ausgerichtet. Beide Fragebögen beschreiben einen körperlichen, emotionalen, sozialen und kognitiven Anteil der gesundheitsbezogenen LQ.
14. In allen Funktionsskalen des EORTC-Fragebogens QLQ-C30 und QLQ-CR29 schneidet die Kontrollgruppe im Vergleich zu den neoadjuvant therapierten Patienten besser oder gleich gut ab, wobei das Signifikanzniveau lediglich in Bezug auf die Diarrhöe, Schmerzen und Schlafstörungen erreicht wird.
15. Im QLQ30-Fragebogen zeigt sich bei der weder prä- noch postoperativ bestrahlten Kontrollgruppe eine signifikant bessere globale LQ, Rollenfunktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion.
16. In den Symptomskalen des QLQ29-Fragebogen traten im Vergleich zur Kontrollgruppe bei den intensiviert neoadjuvant therapierten Patienten tendenziell häufiger Probleme der Potenz sowie Blähungen auf, das Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ wurde bei keinem der aufgeführten Punkte erreicht
17. Unter dem Aspekt einer derart belastenden Therapie und der wachsenden Bedeutung der LQ in der modernen Karzinom Therapie ist die Erhebung der LQ in jedem Fall sinnvoll und sollte routinemäßig durchgeführt werden.

11 Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die hier vorgelegte Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Rostock, den 30.03.2017

Kristina Bath

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zur Fertigstellung meiner Dissertation beigetragen haben.

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Leif Schiffmann für die Bereitstellung des Themas und für die Unterstützung bei der Auswertung und Abfassung der Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank gebührt den Patienten, welche bereitwillig und mit viel Geduld die Fragebögen beantworteten und so diese Studie erst möglich machten.

Meinen Freunden sowie meiner Familie für ihre Unterstützung und entgegengebrachte Geduld und die geopfert gemeinsamen Stunden.

Lebenslauf

Name: Kristina Bath

Geburtsdatum: 24.03.1981

Geburtsort: Rostock

Familienstand: Ledig

Schulbildung: 1987-1993 Schülerin der Max-Burwitz-Oberschule in Kritzmow
1993–2000 Schülerin am CJD-Rostock
2000 Abitur

Auslandsjahr: 2000 -2001 Auslandsjahr an der EF-Sprachschule, California State University Northridge

Studium: 2001-2009 Medizinstudium an der Universität Rostock
08/09 2004 Ärztliche Vorprüfung
2007 -2008 Praktisches Jahr

1 Tertial: Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock

2 Tertial: 2 Monate in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Universität Rostock Abteilung Gastroenterologie
2 Monate Innere Medizin am Princess Margaret Hospital, Nassau

3 Tertial: Chirurgie am Concord Repatriation General Hospital, Sydney
Staatsexamen, April 2009 schriftlicher Teil des zweiten Abschnitts der ärztlichen Prüfung

Berufstätigkeit: Seit 11/2009 angestellt als Assistenzärztin an der Klinik für Radiologie an der Universität Rostock.
Seit 01/2017 Fachärztin an der Klinik für Radiologie an der Universität Rostock.